

# 展望

*Promising Vistas in Cancer Research* No. **12** 2018



## 目次

ごあいさつ	西山 直孝	1
<b>特集シリーズ「10年間の歩みと現在の私」</b>		
バイオマーカー研究の展開	西尾 和人	3
10年間の歩みと現在の私	光富 徹哉	5
ここ10年の私の癌研究	中山 俊憲	7
これまでの研究の歩みと現在の私	黒川 峰夫	10
10年間の癌研究の歩みと現在の私	井本 逸勢	12
<b>現状と展望</b>		
日本臨床腫瘍学会の思い出	西條 長宏	14
<b>表彰及び助成の報告</b>		
<b>公益目的事業 1</b>		
第11回研究助成の研究結果報告(要旨)		20
第12回研究助成金贈呈者一覧		26
平成29年度研究助成金贈呈式記念写真		27
第12回革新的研究(小林がん学術賞)受賞研究報告 細胞周期制御によるがん幹細胞の特異的殺傷薬の開発	中山 敬一	28
<参考>公益目的事業1:(第1回~第12回)の応募数と助成数の推移		34
<b>公益目的事業 2</b>		
The 5 <sup>th</sup> Kobayashi Foundation Award 表彰者一覧と研究助成金贈呈式記念写真		36
The 5 <sup>th</sup> Kobayashi Foundation Award 記念講演(要旨) Protracted Low-Dose Chemotherapy Enhances Anti-Tumor Efficacy by “Sparing” Tumor Stroma, Stemness and Immunity	Kelvin Kunchih Tsai	37
<参考>公益目的事業2:(第2回~第5回)の応募数と助成数の推移		39
<b>公益目的事業 3</b>		
海外研修を医療現場、薬剤師としての活動でどのように活かしているか	鈴木 真也	40
平成29年度がん薬物療法認定薬剤師、がん専門薬剤師海外派遣事業報告	村 地 康ほか	42
平成29年度がんの専門的知識、技能を有する薬剤師を対象とした 最新のがん薬物療法分野における継続教育に関する助成事業報告	川尻 尚子	45
第4回がん看護専門看護師海外研修事業参加後の活動	吉田 智美	48
平成29年度がん看護専門看護師海外研修助成事業 第3回がん看護専門看護師海外研修報告書	小澤 桂子ほか	51
平成30年度助成者(法人・学会)一覧		57
<b>公益目的事業 4</b>		
第2回研究助成の研究結果報告(要旨)		58
第3回研究助成金贈呈者一覧		61
<参考>公益目的事業4:(第1回~第3回)の応募数と助成数の推移		61
<b>法人情報</b>		
平成29年度事業報告		62
平成29年度寄付者のご芳名		67
評議員、役員等及び選考委員名簿		68
<b>【公募案内】</b>		
公益目的事業1:第13回研究助成応募要項		72
公益目的事業4:第4回研究助成応募要項		73

### 〈表紙の解説〉

わが国の『癌』に相当する言葉の始まりは、1686年刊行の『病名彙解』(蘆川桂洲 著)と1809年の『華岡塾癌着色図』(華岡青洲 著)に見られる乳岩である。その後の変遷は岩→岳→癌である。西洋ではギリシャ語で『karkinos』、ドイツ語で『Krebs』、英語で『cancer』であり、いずれも『カニ』が原義である。

表紙は、国立がんセンター第3代総長 久留 勝博士の『がぞみ』と呼ばれるワタリガニの絵をもとに、対がん10カ年総合戦略事業で(財)がん研究振興財団が作成した岩・カニの置物の上に、TS-1を構成する三つの分子モデルを示したものである。(撮影 伊藤賢治) 杉村 隆 記

## ごあいさつ

代表理事 西山 直孝

公益財団法人「小林がん学術振興会」会誌「展望」第12巻発刊に当たり、ご挨拶申し上げます。平素は当法人に対して格別のご配慮とご協力を賜り厚くお礼申し上げます。

本年度の事業に関しまして報告させていただきます。当法人には四つの公益目的事業がございますので、それぞれの事業につきまして簡単に紹介させていただきます。

まず「公益目的事業1」ですが、これには二つの研究助成事業があります。一つが「小林がん学術賞」が付与されている「がん薬物療法に関する革新的治療法に対する研究助成」であり、もう一つが「がん薬物療法に関する先駆的治療法に対する研究助成」です。後者の先駆的研究に関しましては、昨年度より40歳以下の若手研究者に対しユニークかつ萌芽的研究への助成を行う「先駆的研究2-特別萌芽的研究」を別枠で設けて、研究助成をさらに充実させております。本年度の応募総数は141件でしたが、選考委員会での厳正な審査により、革新的研究では1名が選出表彰され、先駆的研究1では10名、先駆的研究2では2名が選出され研究助成を実施致しました。

次に「公益目的事業4」ですが、本事業は平成27年4月に当法人と存立目的を同じく致します公益財団法人「大阪癌研究会」が当法人と統合した後、その事業を継承することでスタートいたしました。「大阪癌研究会」は昭和10年に設立され、長年にわたりがんの解明とその征圧を目的として活動を続け、わが国のがん研究に貢献して参りました。その貴重な意思を継ぐため、当法人の新しい事業として「公益目的事業4」を設立し、がんの予防、診断、治療に関する基礎的研究に対して助成を実施しております。本年度の応募総数は62件でしたが、選考委員会での厳正な審査により、予防2名、診断2名、治療2名の合計6名が選出され研究助成を実施致しました。

「公益目的事業1」と「公益目的事業4」の選考につきましては、両事業の選考委員長を務めていただいております上田龍三先生をはじめ、それぞれの選考委員の先生方には大変なご苦勞をお掛け致しました。近年、当法人の研究助成事業に対する評価が年々高くなってきていると聞き及んでおりますが、これもひとえに選考委員の先生方の卓越したご見識とご尽力の賜物であると深く感謝申し上げます。

またこの度、数多くの応募のなかから厳正なる審査のもと選出されました先生方には心よりお祝い申し上げます。先生方の研究成果が、がんの予防、早期発見、そしてがん治療の進歩に今後大きく貢献するものと確信致しております。

次に「公益目的事業2」ですが、当法人はわが国のみならずアジアにおいてもがんの薬物療法の発展とがん治療成績の向上の一助となれるよう「公益目的事業2」を推進し、その使命を継続して果たしていこうと考えております。この事業は、アジア地域のがん薬物療法における目覚ましい社会貢献に寄与した研究者や医療者に対し、2年に一度表彰を行うものでございます。昨年の8月1日から第5回目の公募を開始し、本年の1月に選考委員会を開催しました。応募総数

15件のうち3名が選出表彰され研究助成を実施しました。

次に「公益目的事業3」ですが、当法人はがんの専門的な知識や技能を有する薬剤師ならびに看護師を対象とした教育研修事業を「公益目的事業3」として推進しており、この事業を通じてがんの薬物療法の発展とチーム医療の進展に貢献することをめざしております。薬剤師への助成は「公益目的事業3-1」として、本年度は「日本病院薬剤師会」および「日本注射薬臨床情報学会」、「日本医療薬学会」に助成を行うことが決まりました。また、看護師への助成は「公益目的事業3-2」として、本年度は「日本がん看護学会」に助成を行うことが決まりました。がん薬物療法におけるチーム医療の一員としてご活躍している、専門的な知識や技能を有する薬剤師や看護師の方々の資質向上に、当法人の事業が少しでも貢献できればと考えております。

以上のように、当法人は四つの公益目的事業を推進しておりますが、今後さらにその内容を充実させ、国内外のがんに関する研究や診療の発展の一助となり、ひいてはがん患者に貢献することができるよう力を尽くして参りたいと存じます。

これからも、公益財団法人「小林がん学術振興会」に対しまして、皆様方の温かいご理解と力強いご支援を賜りますようお願い申し上げます。

平成30年10月31日



## バイオマーカー研究の展開

近畿大学医学部 ゲノム生物学教室 教授  
西尾 和人

第2回（平成19年度）研究助成金において、「難治性固形癌患者の血液サンプルの糖鎖定量解析によるがん薬物療法のバイオマーカーと新規標的分子の探索」のテーマでがん薬物療法分野における革新的治療法に対する研究助成（革新的研究）を賜りました。基礎的研究者として小生が、臨床的研究者として、光富徹哉教授（当時：愛知県がんセンター中央病院・副院長）とともに受賞いただいたことは、後に光富徹哉先生が近畿大学医学部に来られ一緒に研究することになるに至って、小林がん学術振興会にお引き合わせいただいたとも感じられます。われわれは、2006年5月に国立がんセンター研究所から近畿大学医学部へ異動し、新しい教室において基礎研究およびバイオマーカー研究を立ち上げる場所であったため、本研究助成は大いに役立ちました。この場をお借りして厚くお礼申し上げます。

臨床サンプルを用いたバイオマーカー研究の目的は、診断のみならず、効果や予後の予測および proof of concept (POC) 等です。われわれは、特にがん分子標的薬の早期臨床試験において、薬力学的効果の証明を目的とし、血液サンプルを用いた POC 研究を実施して参りました (*Cancer Sci* 104(1):98-104, 2013. *Clin Cancer Res* 17(6):1373-1381, 2011. *Mol Cancer Ther* 9(10):2825-2833, 2010. *BMC Cancer* 14:530, 2014. *Br J Cancer* 109(3):538-544, 2013. *Clin Cancer Res* 17(8):2528-2537, 2011.)。また、低侵襲検査である血液サンプルによる効果予測も興味あるバイオマーカー研究課題であり、多くの国内外の臨床試験グループとのバイオマーカー測定・解析に関する共同研究を実施する機会を得ました (*Cancer Sci* 107(12):1843-1850, 2016. *Breast* 40:67-75, 2018. *Oncotarget* 7(36):58492-58499, 2016. *Ann Oncol* 28(1):136-141, 2017. *Oncotarget* 5(8):2293-2304, 2014. *Clin Cancer Res* 21(23):5245-5252, 2015.)。対象がん種も肺癌、食道癌、胃癌、大腸癌、乳癌、肝癌、膵癌、頭頸部癌、前立腺癌、腎癌、膀胱癌、唾液腺癌などの希少がん、原発不明がん等と大きく広がりました。また、この10年間のテクノロジーの進歩は目覚しく、ホルマリン固定パラフィン包埋腫瘍組織サンプルやリキッドバイオプシーを用いた糖鎖解析、遺伝子発現、遺伝子変異、CNV、メチル化等の網羅的解析も可能になり、バイオマーカー研究の幅と feasibility が格段に広がり、これらのバイオマーカー解析技術が臨床応用されてきています。血漿を用いた非小細胞肺癌の *EGFR* 遺伝子変異検査の体外診断薬承認はその先駆けともいえましょう。また、新しい治療薬として免疫チェックポイント阻害薬の登場等とともに、デジタル PCR や次世代シーケンサー等の技術の進展により血液によるがんのプレジジョンメディスンの実装がみえてきました。

最近、研究について思うことですが、臨床で得られた事象から新しい基礎研究へ展開するいわゆるリバーストランスレーショナルリサーチについては、様々なクリニカルエクゼクションがベースになります。殊に希少な疾患や、まれな事象に注目する「レアもん」プロジェクトは大事ではないかということです。ある薬剤に例外的に著効例が示す治療効果の背景に、どのような機序が存在するかを解明することにより、効果予測バイオマーカーの同定から新たな個別化医療への進展が期待されます。分子標的薬により著効な効果をもたらした要因の解明は、興味深いバイオマーカー研究であると考えられます。たとえばソラフェニブというマルチキナーゼ阻害薬は肝細胞癌に対して初めて承認された分子標的薬です。基本的には血管新生阻害作用が薬効であり、腫瘍縮小効果はまれですが、生存期間の延長をもたらします。例外的に2%において著効例を経験すると聞き、日本肝癌研究会の臨床研究グループとともに著効例の遺伝子プロファイリングを実施し、FGFR は同

薬剤のオフターゲットであるにもかかわらず、肝癌腫瘍組織における FGF-FGFR シグナル経路の遺伝子変化が著効のマーカーになり得ることを示しました (*Hepatology* 57(4): 1407-1415, 2013.)。これらは、特にマルチキナーゼ阻害薬におけるオフターゲットも重要であるということを示しているのかもしれませんが。米国では著効症例を探索し、特定の薬剤の作用機序を明確にする国家プロジェクトが行われています。米国国立がん研究所では、NCI Exceptional Responders Pilot Study が2014年から開始されています。同研究では著効例の定義は「完全寛解または部分寛解が6か月以上持続した患者でその割合が全体の10%未満である場合」と定めています。このようなアプローチは、がん生物学における新たな道筋を発見し、また新しい薬剤の開発に有用な情報を提供し、既存の癌治療の利用の指針となり得るトランスレーショナルリサーチであり、われわれのアプローチはその先駆けとなったと自負しています。今後も、多くの medical oncologist 等ともにクリニカルクエッションを共有し、それに対する知見を得つつ、臨床応用へ向けた研究を続けていきたいと考えています。





## 10年間の歩みと現在の私

近畿大学医学部 外科学教室 呼吸器外科部門 主任教授  
光富 徹哉

愛知県がんセンター胸部外科部長であった2008年に小林がん学術振興会の第2回の研究助成(革新的研究)をいただきました。対象となった研究課題は“レセプターチロシンキナーゼアレイおよびsiRNAアレイを用いた、肺癌分子標的の網羅的解析”でした。

当時EGFR, ALKなどに依存した肺癌サブセットが明らかとなりつつあり、われわれのグループは、すでに日本人のEGFR変異の詳細なデータ<sup>1)</sup>を世界初の発表と同年の2004年に発表していました。また翌年にはEGFR変異の有無とEGFR-TKIの治療後の生存期間が有意に関連すること<sup>2)</sup>や耐性変異であるT790M<sup>3)</sup>についての報告等を行っていました。EGFR変異はアジア人に高頻度であり、われわれにとって有利なテーマでここが勝負とばかりに研究に取り組んでおりました。

しかし、まだドライバー遺伝子の未知の肺癌も多く、脳腫瘍での成功例に習い新規の活性化受容体を見いだしこの研究を申請し採択いただいたわけです。結果として、非小細胞肺癌ではERBBファミリーとMETの活性化が中心であり、その他のRTK活性化の頻度・程度は小さいこと、既知の変異のない細胞株でもEGFRは活性化していること、KRAS遺伝子変異を有する細胞株ではIGF-IRの活性化の頻度が有意に高いこと等を見いだしましたが、残念ながら論文の形にはまとめることができませんでした。

しかし、この研究費が原資となり、以降もEGFR-TKIの耐性機構についての解析を続けました。まず、1人の患者のなかでMET増幅とT790M二次変異が補完的に働いて耐性機序のheterogeneityを生みだしていることを2010年に示しました<sup>4)</sup>。この結果は、*Clinical Cancer Research*誌でeditorialに取り上げていただいたのはうれしい思い出です。また、この間EGFR変異のある肺癌患者に対するプラチナ2剤療法とゲフィチニブの第3相試験を西日本がん研究機構のPIとして担当させていただき、この種の試験として世界に先駆けて発表することができたのも、このような検討を行ってきたからこそだと思います<sup>5)</sup>。ちなみにこの論文は



2018年4月近畿大学呼吸器外科メンバーと

本日までに2,304回引用されており、今日のプレジジョンメディシンへのパラダイムシフトの一つの力となったことは間違いありません。

2012年に近畿大学に移ってからもCRKL<sup>6)</sup>、IGF1<sup>7)</sup>、EMT<sup>8)</sup>、ABCBI<sup>9)</sup>などによる耐性の検討を行って参りました。2015年にはBa/F3細胞にドライバー遺伝子変異を導入して、種々の薬物の耐性株を作成してその機序を検討する系を導入して、まれなEGFR変異について治療の最適化、あるいは新規TKIの耐性機構の解明を行っています<sup>10-12)</sup>。現在は5名のスタッフで年間300例以上の呼吸器外科手術、4名の大学院生には基礎研究という体制で肺がんの治療にインパクトのある仕事をしようと頑張っています。

10年前に小林がん学術振興会の助成対象に選んでいただき、多額かつフレキシブルな使い方が可能な研究費をいただいたこと、とても感謝しております。貴会には今後もアイデアとやる気はあるが、研究費が不足している若手の研究者の支援をよろしくお願いしたいと思います。私も栄えある受賞者の名を汚すことがないようにさらに精進をしていく所存です。

## 文 献

- 1) Kosaka T, Yatabe Y, Endoh H, *et al*: Mutations of the epidermal growth factor receptor gene in lung cancer: biological and clinical implications. *Cancer Res* **64**(24): 8919-8923, 2004.
- 2) Mitsudomi T, Kosaka T, Endoh H, *et al*: Mutations of the epidermal growth factor receptor gene predict prolonged survival after gefitinib treatment in patients with non-small-cell lung cancer with postoperative recurrence. *J Clin Oncol* **23**(11): 2513-2520, 2005.
- 3) Kosaka T, Yatabe Y, Endoh H, *et al*: Analysis of epidermal growth factor receptor gene mutation in patients with non-small cell lung cancer and acquired resistance to gefitinib. *Clin Cancer Res* **12**(19): 5764-5769, 2006.
- 4) Suda K, Murakami I, Katayama T, *et al*: Reciprocal and complementary role of MET amplification and EGFR T790M mutation in acquired resistance to kinase inhibitors in lung cancer. *Clin Cancer Res* **16**(22): 5489-5498, 2010.
- 5) Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, *et al*: Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* **11**(2): 121-128, 2010.
- 6) Suda K, Mizuuchi H, Murakami I, *et al*: CRKL amplification is rare as a mechanism for acquired resistance to kinase inhibitors in lung cancers with epidermal growth factor receptor mutation. *Lung Cancer* **85**(2): 147-151, 2014.
- 7) Suda K, Mizuuchi H, Sato K, *et al*: The insulin-like growth factor 1 receptor causes acquired resistance to erlotinib in lung cancer cells with the wild-type epidermal growth factor receptor. *Int J Cancer* **135**(4): 1002-1006, 2014.
- 8) Suda K, Tomizawa K, Fujii M, *et al*: Epithelial to mesenchymal transition in an epidermal growth factor receptor-mutant lung cancer cell line with acquired resistance to erlotinib. *J Thorac Oncol* **6**(7): 1152-1161, 2011.
- 9) Mizuuchi H, Suda K, Sato K, *et al*: Collateral chemoresistance to anti-microtubule agents in a lung cancer cell line with acquired resistance to erlotinib. *PLoS One* **10**(4): e0123901, 2015.
- 10) Kobayashi Y, Togashi Y, Yatabe Y, *et al*: EGFR Exon 18 Mutations in Lung Cancer: Molecular Predictors of Augmented Sensitivity to Afatinib or Neratinib as Compared with First- or Third-Generation TKIs. *Clin Cancer Res* **21**(23): 5305-5313, 2015.
- 11) Kobayashi Y, Azuma K, Nagai H, *et al*: Characterization of EGFR T790M, L792F, and C797S Mutations as Mechanisms of Acquired Resistance to Afatinib in Lung Cancer. *Mol Cancer Ther* **16**(2): 357-364, 2017.
- 12) Kobayashi Y, Fujino T, Nishino M, *et al*: EGFR T790M and C797S Mutations as Mechanisms of Acquired Resistance to Dacomitinib. *J Thorac Oncol* **13**(5): 727-731, 2018.







## ここ10年の私の癌研究

千葉大学 副学長  
 千葉大学大学院医学研究院 研究院長・医学部長  
 千葉大学大学院医学研究院 免疫発生学 教授  
 中山 俊憲

筆者は、千葉大学の医学部・大学院医学研究院で免疫学の研究を行っています。その研究の一環として、「活性化NKT細胞を用いた肺癌と頭頸部癌の免疫細胞治療の開発研究」に携わってきました。免疫発生学に所属していた呼吸器外科出身の本橋新一郎教授（現：千葉大学大学院医学研究院・免疫細胞医学）と岡本美孝教授（現：千葉大学大学院医学研究院・耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学）のグループが中心となって臨床研究を進め、現在、先進医療として二つの臨床試験が行われています。頭頸部癌の臨床試験はまだ進行中ですが、肺癌を対象とする試験は完了し、間もなく結果の発表を行う段階になっています。われわれのグループは、特に治療患者の末梢血を中心とした免疫学的解析を担当し、動物実験モデルでわかったことの検証（proof of concept）という観点で研究に参加し、3研究グループのチームで研究を進めてきました。表1は、これまでわれわれが千葉大学で行ってきた臨床研究の発表論文リストです。ここで、癌に対する樹状細胞を用いた細胞治療における細胞分子機構の概要をご紹介します（図1）。簡単にシェーマでまとめますと、NKT細胞を特異的に活性化する糖脂質である $\alpha$ GalCer（ $\alpha$ -ガラクトシルセラミド）をパルスした樹状細胞（ $\alpha$ GalCerパルスDC）を含む抗原提示細胞（患者本人由来）を静脈内投与することで、DCは肺内へ移行し、腫瘍局所である腫瘍浸潤リンパ球内のNKT細胞数を有意に増加させる

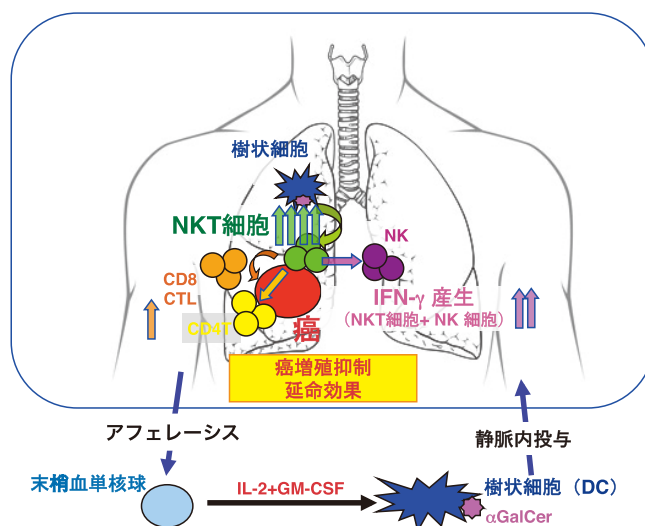


図1 肺癌患者でのNKT細胞治療における細胞分子機構の概要

表1 2000年代より千葉大学で行ってきたNKT細胞を用いた免疫細胞治療の発信

肺癌対象		
・Phase I study	(2001~2003)	<i>Clin Cancer Res</i> 2005 ( $\alpha$ GalCerパルス樹状細胞療法)
・Phase I-II study	(2004~2007)	<i>J Immunol</i> 2009 ( $\alpha$ GalCerパルス樹状細胞療法)
・Phase I study	(2003~2006)	<i>Clin Cancer Res</i> 2006 ( <i>Ex vivo</i> 活性化NKT細胞療法)
・Phase I study	(2009~2011)	<i>In preparation</i> ( $\alpha$ GalCerパルス樹状細胞局所療法)
・Pilot study	(2007~2008)	<i>J Clin Immunol</i> 2012 ( $\alpha$ GalCerパルス樹状細胞術前投与)
・Phase II study	(2012~2017)	( $\alpha$ GalCerパルス樹状細胞療法: 先進医療)
頭頸部癌対象		
・Phase I study	(2005~2006)	<i>Cancer Immunol Immunother</i> 2008 ( $\alpha$ GalCerパルス樹状細胞療法)
・Phase I study	(2005~2007)	<i>Cancer Sci</i> 2009 ( $\alpha$ GalCerパルス樹状細胞+活性化NKT細胞療法)
・Phase II study	(2008)	<i>Clin Immunol</i> 2010 ( $\alpha$ GalCerパルス樹状細胞+活性化NKT細胞術前投与)
・Pilot study	(2008~2010)	<i>Cancer Immunol Immunother</i> 2011 ( $\alpha$ GalCerパルス樹状細胞療法)
・Phase I-II study	(2008~2012)	<i>In preparation</i> ( $\alpha$ GalCerパルス樹状細胞療法 HIMAC後)
・Phase II study	(2013~)	( $\alpha$ GalCerパルス樹状細胞療法: 先進医療にて現在進行中)

## 非小細胞肺癌に対するNKT細胞を用いた免疫細胞治療 (Chiba-NKT)

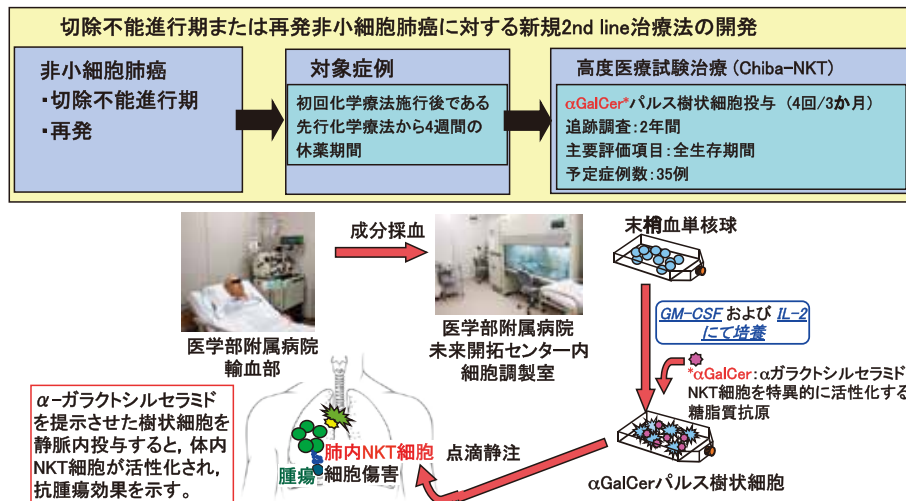


図 2 千葉大学で実施した第3項先進医療 (先進医療 B)

**目的:** αGalCer<sup>+</sup>パルス樹状細胞を頭頸部扁平上皮癌治療後の患者に投与し、その再発抑制効果を検討する。

**主要評価項目:** 無再発生存期間

**対象患者:** 頭頸部扁平上皮癌IV期

初回標準治療後CR例

CRの判定から8週以内

前治療から4か月以内

**試験デザイン:** 二重盲検試験

**方法:** αGalCer<sup>+</sup>パルス樹状細胞または非パルス樹状細胞を鼻粘膜に投与

**追跡期間:** 2年間

**予定症例数:** 66例 (各群33例)

**予定試験期間:** 2013年5月～2020年4月

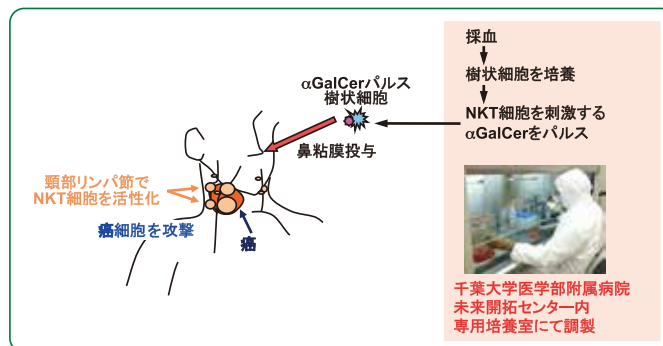


図 3 先進医療 B として実施中の頭頸部癌に対する NKT 細胞免疫治療

こと、また NKT 細胞、NK 細胞からの IFN- $\gamma$  の産生能が増強されていることを予測し、そのコンセプトを表 1 に記載した一連の臨床研究で証明することができました。今後は、 $\alpha$ GalCer パルス DC 投与で活性化した NKT 細胞の adjuvant 効果により、CD8T 細胞 (キラー T 細胞: CTL) や CD4T 細胞 (ヘルパー T 細胞) がどのように活性化されて抗腫瘍効果を発揮し、癌の増殖抑制、そして延命効果をもたらすのかについて解明していきたいと考えています。最終的には本治療を既存治療の adjuvant 療法、たとえば完全切除後の再発抑制を目的とした免疫細胞療法のような形で確立をめざしたいと考えています。図 2, 3 では、それぞれ千葉大学で行われている肺癌および頭頸部癌を対象とした先進医療の概要を示しています。この先進医療の結果を基に、抗体療法や他の免疫療法、抗癌剤や放射線療法といった標準治療との併用を視野に入れた臨床研究を進めていく予定です。

これらの臨床研究を進めるに当たり、われわれが留意したことは、海外も含めた癌免疫領域の研究者コミュニティにわれわれの成果が認識され、次の研究につながるようしっかりと論文を公表することでした。この小林がん学術振興会の会誌の読者の方はよくご存知のように、臨床研究は研究自体にも時間がかかります。第1例目の治療から、論文になって公表されるまでに5年以上かかるものがまれではありません。論文実績が評価として求められる若手の研究医や研究者をエンカレッジしながら臨床研究を続けることは、なかなか根気のいることですが、われわれの千葉大学の研究グループでは、チームを形成することで臨床研究の成果をしっかりと英文論文で公表して参りました。また、若手の研究医や研究者にとって、開発にかかわる医療技術が臨床現場で有効性を示した時の興奮や治癒例に遭遇した時の達成感は忘れられない貴重な経験になります。「治らない病気を治す。治らないまでも QOL の改善や延命効果をもたらす。」など、新たな治療法の開発において自身が医学の進歩に貢献しているということを実感することもできます。最近、若い研究者が新規の臨床研究に携わることは、このような人材育成上の効果があり、医学全体の進歩において非常に重要であると感じています。少しでも研究環境をよくして若手の医学研究を支援したいという思いから、ここ4~5年は医学部や医学研究院の管理の仕事もしております。筆者は小林がん学術振興会の助成金をいただいて前述の臨床研究を行って参りました。この紙面を借りて改めて小林がん学術振興会に感謝申し上げるとともに、今後とも若手の癌研究者をエンカレッジする助成を継続していただけるよう希望してやみません。





## これまでの研究の歩みと現在の私

東京大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学 教授  
黒川 峰夫

小林がん学術振興会から貴重な研究助成をいただいて、10年間以上にわたり研究を進展することができた。本稿では、助成をいただいたことに心よりお礼を申し上げるとともに、筆者が同じ教室の研究者とともにやってきた研究内容を振り返りながら、その一端を述べさせていただきたい。

筆者は大学卒業とともに内科医をめざし、東京大学医学部附属病院第三内科で研修医として勤務を始めた。当時の第三内科は高久史磨教授が主宰されていて、そのアカデミックな雰囲気と活気ある病棟にとっても心惹かれた。そしてここで血液学を専門とする平井久丸先生に初めてお目にかかった。平井先生は血液学に研究と臨床を実践されていて、その学問に対する熱意に感動し、筆者は血液学の道を選んだ。平井先生の研究グループに入って最初に身近に触れた研究が、慢性骨髄性白血病の進展（急性転化）にかかわるもので、三谷絹子先生（現：獨協医科大学血液・腫瘍内科教授）が研究チームの中心でおられた。この研究で平井先生と三谷先生は（3:21）転座で形成される AML1 (RUNX1)-EVI1 融合遺伝子が、急性転化の一因をなすという画期的な発見をされ、たいへん注目を集めた。RUNX1 と EVI1 はともに転写因子であることから、転写因子の異常が白血病の成因となるという好例でもあった。このような研究成果に身近に触れる機会に恵まれたおかげで、白血病と転写因子という学問領域に足を踏み入れることになり、今でもたいへん感謝している。

その後 RUNX1 と EVI1 を中心に、白血病発症と造血細胞分化の機構の研究に取り組むことになった。転写因子 EVI1 の活性化は難治性白血病の重要な原因である。研究を進める過程で、EVI1 が JNK の阻害をとおして細胞死を抑制すること、TGF $\beta$  シグナル分子 Smad3 を不活化してそのシグナルを抑制し、細胞増殖を促進すること、それには EVI1 と転写抑制因子 CtBP の相互作用が重要であることを示した (*EMBO J* 2000, *Nature* 1998, *Blood* 1998, *Blood* 2001) を見いだした。これらの成果により、白血病を引き起こす転写因子が、がん抑制的に働くシグナル経路を阻害するという新しい視点を得ることができた。特に後者は、Smad ファミリーとの結合因子解明のさきがけとなったことに加え、個別に働くと考えられていたがん遺伝子とがん抑制遺伝子の直接的な相互作用を示した例となった。

その後、たいへん残念なことに師である平井先生が急逝され、図らずも東京大学血液・腫瘍内科の研究グループの一つを任されることになり、多くの研究者とともにして研究を推進してきた。さらにしばらくして東京大学血液・腫瘍内科を担当することとなり、研究室全体の研究推進にかかわってきた。この間には、EVI1 の多量体化やエピジェネティック因子との結合が白血病に重要であることや、白血病で EVI1 が高発現するメカニズムを明らかにすることができた (*Oncogene* 2005, *Leukemia* 2010, *Blood* 2011)。2008 年には、研究室の合山 進先生（現：東京大学医科学研究所）と一緒に造血細胞特異的に Evil を欠失するマウスを作製し、Evil が正常の造血幹細胞の維持に重要な役割を果たすと同時に、Evil が様々なタイプの白血病の維持に必要であることを見いだした (*Cell Stem Cell* 2008)。さらに Evil を高発現する白血病モデルマウスを作製し、EVI1 と造血転写因子 C/EBP $\beta$  やトロンボポエチンの協調作用や、EVI1 によるがん抑制遺伝子 PTEN の阻害が、白血病発症に重要であることを明らかにすることができた (*Blood* 2011, *Blood* 2014, *Blood* 2013)。続いて Evil-GFP ノックインマウスを作製して、Evil 陽性細胞を個体レベルでリアルタイムに可視化し、その造血における役割を解明するとともに、EVI1 陽性白血病細胞が白血病幹細胞としての性質をもつことを示した (*J Exp Med* 2011, *Oncogene* 2014)。

(3;21) 転座で切断を受けるもう一つの転写因子 RUNX1 (AML1) についても興味をもって研究を続けてきた。RUNX1 は遺伝子変異による機能不全を起こすことで、高頻度に難治性白血病を起こす。平井先生や研究室の市川 幹先生 (現: 獨協医科大学血液・腫瘍内科) らとともに、造血細胞特異的 Runx1 欠失マウスの解析を行い、Runx1 の機能不全が血小板減少と造血幹細胞の増加をもたらすことや、他の白血病遺伝子や増殖シグナル分子 NF- $\kappa$ B と協調して白血病を促進することを見いだした (*Nat Med* 2004, *J Immunol* 2008, *Blood* 2011, *Blood* 2011)。先天性 RUNX1 変異は家族性血小板異常症を起こし、高率に白血病を発症する。筆者は研究室の吉見昭秀先生らとともに、厚生労働省の班研究として本疾患の疫学を明らかにするとともに、本疾患が白血病に進展する原因として CDC25 遺伝子変異を同定することができた (*Ann Oncol* 2016, *Nat Commun* 2014)。

さらに最近の研究の一つとして、造血器腫瘍から iPS 細胞を樹立し、病態研究や治療開発に取り組んでいる。慢性骨髄性白血病から iPS 細胞を樹立し、その血球への分化過程で、治療抵抗性細胞群を同定し、そのマーカーを見いだした (*Blood* 2012, *Stem Cell Reports* 2018)。また、他の白血病からも iPS 細胞を樹立して幅広く造血器腫瘍の病態研究を行っている (*Sci Rep*, in press)。一方、白血病細胞がリポカリン 2 の分泌により正常造血細胞の悪性を促すこと (*Blood* 2014)、NF- $\kappa$ B が様々なタイプの白血病幹細胞を維持すること (*J Clin Invest* 2014)、DNMT3A 遺伝子変異による白血病発症の解明 (*Nat Commun* 2016)、アディポネクチンが造血幹細胞や感染防御時の造血や重要な役割を果たすことを報告し (*Immunity* 2016, *Stem Cell* 2017, doi: 10.1002/stem.2640)、研究室の多くの研究者と一緒に造血機構や難治性白血病の解明に取り組んでいる。

このように長きにわたって本分野の研究を続けてこられたのは、一緒に研究を進める研究者に恵まれたことによる。全員のお名前をあげられず申し訳ない気持ちで一杯だが、すべての方にお礼を申し上げたい。そして小林がん学術振興会からいただいた支援が励みや支えとなったことは大きく、重ねて心から感謝の言葉を申し上げたい。これからもいただいた支援に応えられるよう研究を発展させ、多くの患者さんのお役に立てるよう努力したいと考えている。





## 10年間の癌研究の歩みと現在の私

愛知県がんセンター中央病院 リスク評価センター センター長  
愛知県がんセンター研究所 分子遺伝学分野 分野長  
井本 逸勢

筆者は、2008年に小林がん学術振興会から「癌細胞のゲノム・エピゲノム異常と癌遺伝子・癌抑制遺伝子依存性を指標とした分子標的治療の候補遺伝子の効率的探索」という研究課題で、第2回がん薬物療法分野における先駆的研究者の発掘及び奨学研究助成をいただきました。本稿では、その後2回の人生の転機を経験しながら現在に至った10年を振り返ってみたいと思います。

当時はいただいた研究助成などの支援により、所属していた東京医科歯科大学難治疾患研究所・分子細胞遺伝学分野において、稲澤譲治教授のご指導の下、ゲノムワイドに検出した癌ゲノムのコピー数異常やDNAメチル化異常を指標に癌遺伝子・癌抑制遺伝子候補を絞り込み、そこから生物学的・臨床病理学的に意義のある遺伝子を同定するアプローチを、多くの同僚や大学院生とともに展開していました。検出には研究室で独自に開発したゲノムアレイが絶大な威力を発揮していましたが、2008年ごろには市販のオリゴアレイや次世代シーケンサーの技術的進歩によりだれもが使える手法になりつつあったため、むしろエピゲノム解析やスクリーニングにより蓄積していた多数の候補遺伝子群からの癌の診断・治療標的の同定に注力し、その結果として多くの成果が得られました。

このような成果が評価されて、2010年には徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部（現：医歯薬学研究部）・人類遺伝学分野の教授として独立する機会をいただきました。都会のいわゆるビッグラボから、癌を研究する研究者や大学院生が少ない環境に変わっても、次世代シーケンスやゲノム編集など新しい技術を取り入れながら、癌ゲノムの構造やメチル化異常を探索し、診断マーカーや治療標的を同定する研究アプローチは継続しました。また、治療抵抗性の原因となる癌の不均一性をゲノム情報からとらえて臨床の場で活用するために、組織中の変異の定量的検出やliquid biopsyによる変異検出とその臨床的意義の検討にも挑戦しました。さらに臨床遺伝専門医として、病院の臨床遺伝診療部長を兼任していたことから、学内や慶應義塾大学の産婦人科と共同で日本人における遺伝性腫瘍の変異検出とその特徴を明らかにする研究も開始しました。これら三つの領域での癌ゲノム研究は、学内でのゲノム・エピゲノム解析装置などの基盤インフラ整備と、地方での研究人材不足にもかかわらず集まってくれた優秀なスタッフや学内の胸部・内分泌・乳腺外科ならびに京都府立医科大学・消化器外科から来てくれた大学院生の働きに支えられて、着実に成果をあげることができました。この間に、教室からは田嶋 敦准教授、増田清士准教授が、それぞれ金沢大学医学部教授、川崎医科大学医学部特任教授に栄転されるなどうれしいこともある一方で、東京医科歯科大学時代の元同僚で無二の親友であった故・小崎健一博士（当時：岡山大学歯学部教授）がこれからという時に病に倒られるなど悲しいことも経験しました。

2015年ごろから国内で癌ゲノム医療推進の議論が進み、2018年からは先進医療で癌ゲノムのパネル検査を開始するという国の方向性が明確になると、癌ゲノム解析研究と遺伝医療の両方に明るい人材に対する需要が高まり、いくつかの機関から声がかかるようになりました。癌ゲノム解析が臨床実装される時代に、癌に集中して研究と臨床を行っていきたいと思い始めていた筆者は、2018年4月に徳島大学から愛知県がんセンターに異動しました。愛知県がんセンター研究所はかつて小崎健一博士が研究員をされていた機関であり、さらにその時の上司で現在総長の職にある高橋 隆先生に中央病院の遺伝医療の要としてのリスク評価センターと研究所のゲノム解析研究を担う分子遺伝学分野を新たに設置していただき、それらの兼任分野長とし



**写真** がん予防医療研究領域全体で祝っていただいた筆者のサプライズ誕生日会  
(中央でケーキをもつのが筆者，その左が松尾恵太郎領域長)

て呼んでいただいた時には、何かしら強い力を感じました。また、研究所でがん予防医療研究領域を構成して一緒に活動する2分野の松尾恵太部分野長、伊藤秀美分野長は、小崎健一博士を通じて知りあった旧知の友人かつ共同研究者であり、いつか一緒に研究できたらと普段から話してきたことが現実になったことにも、やはり必然を感じざるを得ません。

現在の筆者は、急速な医療の変化のなかで緊張感とスピードが求められる遺伝医療と、将来の医療を支える基礎となる癌ゲノム研究とを信頼できる仲間とともに両立して進めていけるようにするための方向性の模索と準備の毎日を、忙しくも楽しく送らせていただいています(写真)。研究室は、まだ筆者以外に技師2名、徳島大学の大学院生2名の小さな所帯で、新規にWet/Dryにかかわらず癌ゲノム研究を強力に推進していただけの研究員を2名募集中です。これからの10年を大切な友人を奪った癌を予防し克服する研究に費やすべく、新しい仲間を早く迎えて体制を整えたいと考えています。皆様のいっそうのご指導、ご鞭撻を賜りたく、今後ともよろしくお願ひ申し上げます。





# 日本臨床腫瘍学会の思い出

医療法人社団友好会 秋葉原メディカルクリニック 副院長  
 日本臨床腫瘍学会 初代理事長 (2002～2009年)  
 西條 長宏

## はじめに

2018年2月時点で公益社団法人日本臨床腫瘍学会 (Japanese Society of Medical Oncology: JSMO) の個人会員数は9,362名、賛助会員数は30名となっている。医師会員数は7,096名で全体の75.81%を占め、薬剤師、看護師会員数は各々1,371名 (14.65%) および440名 (4.70%) で、それ以外の医療関係者も含まれている (図1)。2017年の学術集会参加者数は6,750名とかなりの規模の学会に成長している。学術集会だけではなく事業内容を拡大することにより (表1)、臨床腫瘍医が up-to-date にがん研究の進歩を follow でき、結果的にはがん患者にとって適切、かつ最新の診療を行う体制作りを絶え間なく模索している点が JSMO の特徴といえる。

## I. 日本臨床腫瘍研究会の誕生とその背景

2018年4月には臨床研究法が施行され多くの臨床研究は法的規制を受けることとなった。1990年の初頭わが国では JCOG 設立、旧 GCP の施行もあったが信頼できそうな臨床試験の発表は皆無に近い状態であった。この状態を何とか打開するためには班会議や既存の学会で喚くだけでは無理と考え、1993年 JSMO の前身である日本臨床腫瘍研究会を有吉 寛先生 (当時: 愛知県がんセンター)、福岡正博先生 (当時: 大阪市立総合医療センター) とともに立ち上げた。この研究会は“がんの臨床試験研究やトランスレーショナル・リサーチを科学的倫理的見地から国際レベルで行うために、その研究方法や成果について率直、かつ厳しく討論するための場”として設

### 日本臨床腫瘍学会 沿革

- ・1993年8月 日本臨床腫瘍研究会発足
- ・2002年3月 日本臨床腫瘍学会発足
- ・2004年11月 特定非営利活動法人 (NPO) 日本臨床腫瘍学会設立
- ・2008年1月 *Annals of Oncology* 会誌化
- ・2009年2月 日本医学会分科会加盟
- ・2015年5月 公益社団法人に移行

### 設立当時の理念

- ・わが国におけるメディカル・オンコロジー (腫瘍内科学, 臨床腫瘍学) の確立
- ・がん薬物療法専門医の育成
- ・トランスレーショナル・リサーチの推進
- ・がん治療における臨床試験の推進

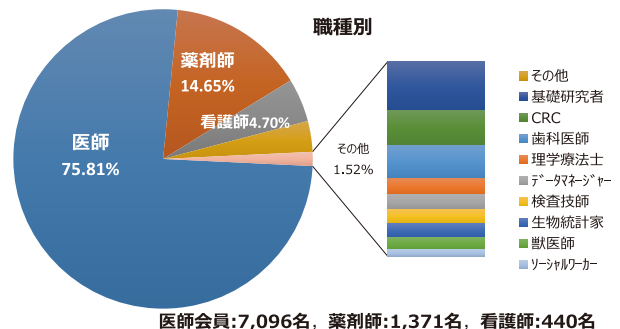
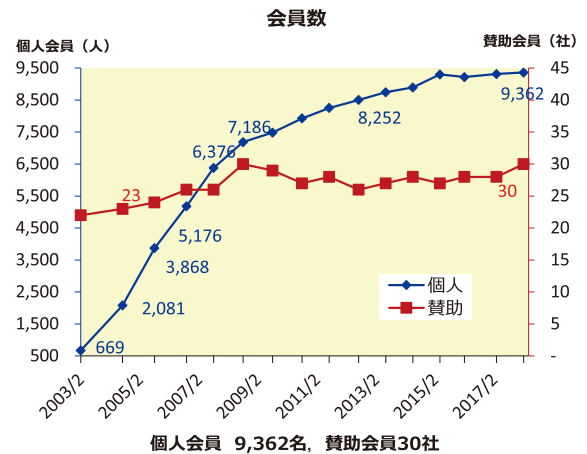


図 1



表 1 定款目的事業

1) がんの医療に関する，発表集会，シンポジウム，講演会等の事業
2) がんの医療に関する，情報収集と情報提供の事業
3) がんの医療について活動する，国内外の団体との連絡と連携事業
4) 国内外のがんの医療に関する研究を援助し，推進する事業
5) がんの薬物治療の専門家（がん薬物療法専門医）の養成に関する事業
6) がんの薬物治療の専門家（がん薬物療法専門医）の認定基準の策定，公表，認定に関する事業
7) その他前条の目的を達成するために必要な事業

立された。名古屋での第1回会議は新幹線の事故，東京での第2回会議は大雪，大阪での第3回会議の際は猛暑と多難な門出であった。1993～2002年までに1～2回，臨床試験の方法論や実際の取り組みやトランスレーショナル・リサーチを中心として，延べ15回の研究会（財政規模として現JSMOの1/200）をシンポジウム形式で行った。また1996年7月教科書「臨床腫瘍学」の第1版，1999年2月に第2版，2003年11月に第3版を刊行した。1997年新省令GCPの施行があったにもかかわらず，また体制も大学教授中心に変更したりしたが，残念ながら会員数・参加者数の増加は望めず，この方法では臨床腫瘍学の発展に貢献できないと感じた。戦略的に臨床腫瘍医になることのincentiveを高められなかったことやメディアもがん治療に対する関心が乏しかったことなどが理由と推定される。

## II. 日本臨床腫瘍学会の発足

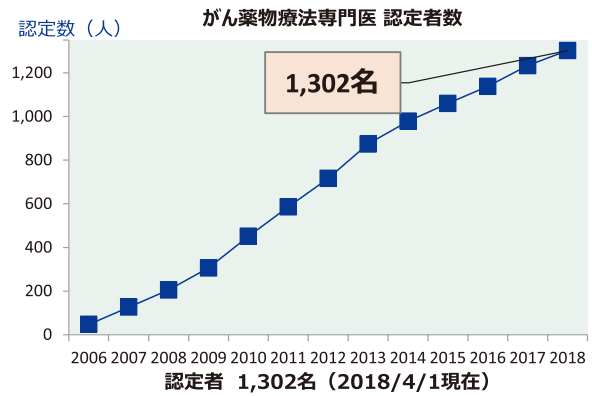
2002年3月，がんの基礎研究を理解し創出された薬剤の臨床研究を科学的・倫理的に計画・実行し，実際がんの薬物療法を安全に行える臨床腫瘍学の専門医育成をめざし，任意団体日本臨床腫瘍学会（JSMO）が発足した。想定外のことであったが，著者は発足時の理事長に指名され退官の2009年まで7年間JSMOの育成に直接かかわった。発足時の会員数は約600名で10名の理事と六つの委員会よりなる小さい学会であった。秘書にポケットマネーで事務局業務を行ってもらおうとしたが，業務量が急増し1年余りでパンクした。学会事務センター（文部科学省の天下りポストで日本癌学会の機関誌を扱っていた組織）に依頼したものの何となく胡散臭い感じがした矢先，不適切な会計をしていた学会事務センターが破産し解体した。JSMOも少なからず損失を被った。2004年11月以降はIMIC（日本癌学会や日本癌認定医機構の面倒をみている法人）に事務局業

務をお願いした。2002年に行われた第1回学術集会の会長は桑野信彦先生で場所はアクロス博多で行われた。日本臨床腫瘍研究会からの飛躍ということもあり“第16回とすべき”という意見もでるかと思っただが，だれからもだされなかった。

がん薬物療法専門医の認定に当たりやるべきことは山ほどあった。まず2002年ESMOのH. Hansenと相談しASCO/ESMOコアカリキュラムを採用，それに基づき2003年教育セミナー（A/Bセッション）を開始した。2004年には研修施設を認定した。2005年に第1回がん薬物療法専門医認定試験を実施，2006年に47名のがん薬物療法専門医を認定した。臨床腫瘍医専門医制度委員会委員長の福岡正博先生の縦横無尽の活躍の賜物であった。がん薬物療法専門医は現在ようやく1,300名を超えている（図2）。当初の計画（3,000名）の半数以下である。JSMOが臨床腫瘍学の専門医認定をめざすことを主たる目的としたが，それまでがんの専門医認定に否定的であった日本癌治療学会（JSCO）が急に方針転換をした。時系列はもはや定かではないが，そのころからJSMOとJSCOのさや当てが（ちょうどトランプと金正恩の駆け引き）始まった。JSCOの北島政樹先生との話し合いは進まなかった。某先生からはJSMOの専門医の発足を1～2年遅らせるようにとの圧力もかかった。また2005年JSMOの専門医（がん薬物療法専門医）の誕生に合わせ日本癌治療認定医機構（JBCT）設立の話が持ち上がった。JSMO，JSCOに加えなぜか基礎研究者の集まりである日本癌学会を入れ，さらにノーポリシーの全がん協が口出しをするとともに高久史磨先生の虎の威を借りて（日本医学会の提言）強引に2007年JBCTが成立した。著名な先生達は2足の草鞋を履き日和っていたが“寄れば大樹の陰”とばかり，JBCTになびく様子は実際見苦しかった。正に“昨日の友は今日の敵”の状況であった。NHKなどのメディアは構成メン

## 専門医制度 沿革

2002年	がん薬物療法専門医制度発足
2003年	教育セミナー（A/Bセッション）開始
2004年	認定研修施設の申請受付開始
2006年	第1回がん薬物療法専門医47名認定 「新臨床腫瘍学」初版発刊
2008年	がん薬物療法専門医の広告認可
2009年	第三者機関による試験運営支援開始・ 指導医の申請受付開始
2010年	第1回がん薬物療法専門医 更新申請



学会が求める『がん薬物療法専門医』像 (2015年6月1日より学会ホームページに公開)

- ① 臨床腫瘍学を中心に、がんの基礎医学、臨床薬理学、緩和医療学を修得する
- ② 臓器横断的にがん薬物療法を修得した上で、患者の病態や社会背景にも配慮した質の高いがん医療を実践する
- ③ 診療科・職種横断的チームのなかでリーダーシップを発揮する
- ④ がん治療に関するコンサルテーションやセカンドオピニオンに適切に対応する
- ⑤ 科学的な研究手法と論理的な思考を学んだ上で積極的に臨床試験を立案、推進、実践する
- ⑥ 人材育成と教育環境の整備に取り組むことにより、臨床腫瘍学の発展に貢献する

図 2

バーに対する忖度もあってか、JBCTに極めて好意的であった。JSMOのがん薬物療法専門医は新参者としてキャスターや記者などに“少人数のがん薬物療法専門医を認定する意味はない”など馬鹿にされた。またNHKが出版した本にはよくは書かれなかった。2007年成立したがん対策基本法の理念: がん治療の均てん化を具体化するには、にわか作りの認定医を大量に生み出すことが必要であり、それにうまく迎合したといえる。このようなレベルの低い認定医は無視すべきという意見も多かったものの、著者は力関係のバランスを考え定款の17条(JSMOの薬物療法専門医のように質の高い専門医の場合は、申請のみで認定医機構の認定医になることができる。\*残念ながらこの条項は著者の定年による退官後すぐに削除された。)とのバーターを条件として成り行き上初代の副理事長となったが、このような権威主義とは相いれないものを感じた。JBCTの成立過程はこのように学問のレベルとは関係なくがんにかかわる“専門医”をだれがpriorityをもって認定するかに関する醜い勢力争いそのものであり、日本の医学会の古い体質をそのまま反映したものであった。

JSMOのがん薬物療法専門医は癌治療認定医とは異次元の専門医としての発展をめざした。2005年からASCO CEOのC. Balch, IAC DirectorであったP. Riegerと交渉し(当時著者は2005~2007年ASCOの理事)、教育のアドバンスコースとして世界で初

めて米国外でBest of ASCOを開始した。また組織の整備のため2005年JSMOを特定非営利活動法人(NPO)化した。教科書「臨床腫瘍学」は2006年「新臨床腫瘍学」に進化し、約3年に一度の改訂を行い現在第5版が刊行されている。また学生用の「入門腫瘍内科学」を2009年に刊行し2015年改訂している。がん薬物療法専門医地位向上の一環として2008年厚生労働省と何回かの折衝の結果、がん薬物療法専門医は広告可能な資格として受理された。2007年にはASCO理事会で議論されていたCOIに対する対応を日本医学会よりも早く具体化した。今や常識となっているが、そのころだれもCOIという言葉さえ知らなかった。

現在では主に経済的力関係の変化もあり必須条件ではなくなっているが、当時日本医学会分科会加盟学会になるには英文の学会誌が必要であった。自力で英文雑誌を刊行することは労力の点からも意義は少ないと考えた。Impact Factorも念頭に入れ、熟考の上ESMOの機関誌である*Annals of Oncology*に目を付けた。自信はなかったが2006年ごろよりChief EditorのD. Kerr, ESMO Executive SecretaryのA. Schltzと交渉し(当時著者はESMOの国際代表者会議委員)、2008年にJSMOの学会誌とすることの同意を得た。日本から2名のAssociate Editorと16名のEditorial Board Memberを認めてもらった。この交渉はやりがいがあつたし、その努力の結果2009年日本医学会分科会加盟学会になるこ

とに成功した。

JSMO 学術集会での ASCO, ESMO とのジョイントシンポジウムは各々 2004 年, 2009 年に開始した。これらは資金とコネさえあれば難しいことではないがその逆は簡単ではない。2008 年当時の ESMO 会長であった P. Kosmidis に強引に頼み込み ESMO/JSMO ジョイントシンポジウムの合意を得た。ストックホルムで開催された ESMO 学術集会で最終日の午後であったにもかかわらず 400 名の聴衆を集めた。この企画は今も続いている。我ながら剛腕かつ大手柄と思っている。残念ながら ASCO 学術集会での ASCO/JSMO ジョイントシンポジウムは未だに具体化していない。

在任中に評議員の選出に選挙制を導入した。南博信理事長（当時事務局長）に選挙での役員選出を早期に開始するようせつつかれたが、選挙の実施にはお金が必要なことをお話し理解してもらった。

定年退職が近づいた 2008 年 12 月これでやるべきことはすべてやったという達成感を感じた。2009 年に任期を全うするまでに会員数は 7,000 名を超えるまでに成長した。振り返ってみると BMS の Vice President で友人の Tom Jordan に「学会運営はビジネスモデルと考えるべき」（攻撃は最大の防御）といわれたことが何となく理解できるような気がした。直江知樹先生が主宰された JSMO 学術集会で、これで終わりと思いついて退任記念講演を英語で行った。最後の slide は「Thank you JSMO, Good bye. JSMO」であった。退官後 3 年間近畿大学の特任教授時代 JSMO との接触はなかった。

2012 年 JSMO 事務局の特別顧問に招聘され就任した。事務局特別顧問は時間的に自由が利くという merit はあるが、その立場は微妙で問題点の指摘をしたとしても単に独り言を呟いているにすぎない。これはどこの特別顧問でも同じで何か手に負えない問題がでてくれば相談されるが、参考意見であるため採択されるとは限らないし、採択された場合でもしかるべき立場の人 (JSMO の場合多くは事務局長) の意見となる。就任当時はそれも当然かとも思ったが著者にはこの状況は正直なところ耐え難かった。当初早く逃げだしたいと思いついて脱出を試みたものの真剣さも不足し失敗に終わった。その後も外部から実情とはまったく逆の批判？や中傷を関係のない組織に e-mail で流されたりし気分を害することも多

かった。

3 年間のブランクは大きく、1) 事務局が 2011 年 IMIC より独立した。2) 役員の選出方法などが以前と変化した。理事の選出に際し指名理事の比率が増えるとともに理事会がそれを容認するようになった。3) JSMO の存在感が大きくなり他組織からの依頼が増加した。4) 組織が大きくなったため小回りが利かなくなった。5) がん治療認定医機構 (JBCT) の存在感が増した。

就任時 JSMO の Vision/Mission を ASCO や IASLC のそれを参考に作成した。意識的に割愛したことにもよるが、がん予防に関する記載がなく加える必要がある。現在は英訳もついているが、英訳の話がでた時は作成者の著者にとって原本に戻ることになるため、ある意味冷や汗のものであった (表 2)。

JSMO の運営上気になる問題点のいくつかについては独り言として共通の e-mail address に流した。しかし、施行細則や委員会議事録などに関し結果的に特定の個人に利益誘導するようなこと (もちろん手続きには齟齬はないが) については、目に余る場合でも立場上口だしもできずストレスが溜まった。事務局長は権力が集中するがゆえに黒子に徹する必要がある。仮にもその立場を利用するようなことがあってはならないと思う (理事が事務局長を兼任するなどは論外)。

大江裕一郎 (前) 理事長体制下の大きな成果を以下に列挙する。1) 2015 年 JSMO は NPO 法人から公益社団法人になった。2) 臨床腫瘍学が内科学の subspecialty として認識されるようになった。がん薬物療法専門医の位置付けも明確になった。3) IASLC などで行われてきた sponsor の意見を拝聴する会を提唱し具体化された。予想よりも heavy な企画になっていて得られた意見をどう整理し、具体化するか重要な課題である。4) ガイドライン作成が積極的に行われるようになるとともに行政からのガイドライン・ガイダンス作成が依頼されるようになった。これらは組織の信頼性の向上に伴うものであり、今後さらに活発化すると期待される。5) 南博信 (現) 理事長の発案と強いイニシアチブの下、甲状腺がんや頭頸部がんの診療連携組織が JSMO を中心に構成されている。“患者の囲い込み”などの批判がでないかと心配もしたが、Quality Cancer Care の観点から JSMO 事業の一つと思われる。

表 2 日本臨床腫瘍学会 (JSMO) のビジョン&ミッション

<p><b>1. 国民の福祉 (Welfare)</b>  <b>がん患者の生活の質の向上や生存期間の延長に寄与する</b>          JSMO は、がんによる国民の社会的負担を最小限に抑え、がん患者の生活の質の向上や生存期間の延長などを通じ、国民の福祉の向上を図る。また、がん治療の標準化を促進する。</p> <p><b>2. がん診療 (Medical care)</b>  <b>適切ながん診療の普及を促進する</b>          JSMO は、国内の学術団体やがん専門診療施設と連携し、がん患者に安全で効果的、かつ質の高いがん医療を提供することが可能な環境整備に取り組む。</p> <p><b>3. 会員活動の支援 (Membership)</b>  <b>会員のニーズに応える</b>          JSMO は、会員の専門的、かつ多様なニーズに応えるサービスを提供することにより、学会の質の向上と会員数の増加の双方を実現する。</p> <p><b>4. 教育 (Education)</b>  <b>臨床腫瘍学に関する教育を行う</b>          JSMO は、臨床腫瘍学の専門家に対する教育の中心的役割を担う。また、臨床腫瘍学に関する卒前・卒後教育、生涯教育およびがん治療を専門としていない医療関係者への教育にも貢献する。</p> <p><b>5. 研究 (Research)</b>  <b>がん研究を推進する</b>          JSMO は、臨床腫瘍学分野における、質の高い臨床研究やトランスレーショナル・リサーチを推進し、標準的治療法の確立と次世代のがん治療の発展に貢献する。</p>	<p><b>6. 専門家の養成 (Specialists)</b>  <b>臨床腫瘍学の専門家を養成する</b>          JSMO は、がん薬物療法専門医を中心とする臨床腫瘍学の専門家のキャリア形成を支援し、臨床腫瘍学分野における次世代のリーダーを育成する。</p> <p><b>7. 情報の提供 (Information)</b>  <b>がんに関する正確な情報を提供する</b>          JSMO は、正確かつ信頼性の高い国内外のがんの最新情報を提供する。また、ガイドライン作成とその普及活動を行い、がん患者の適切な治療選択に寄与する。</p> <p><b>8. 組織の強化 (Organization)</b>  <b>学会の管理運営体制を強化する</b>          JSMO は、学会活動推進のために、指導力、信頼性、財政の健全性、事務管理能力を強化する。また、組織の維持と更なる発展のために、将来構想を掲げる。</p> <p><b>9. 国際化 (International relationships)</b>  <b>国際的な連携を推進する</b>          JSMO は、国際的な学術団体との連携を図る。また、世界標準の治療法の確立と同様に、人種特異的エビデンスの創出に貢献し、国際的な情報発信、教育および研究の推進に寄与する。</p>
---	--

JSMO の努力目標の一つは“臨床腫瘍学教育の充実”であり、発足当時より教育に重点が置かれてきたし今後も重要な課題・事業である。一方、わが国の臨床腫瘍学の進歩とともに science(original data) を重視すべきとする声も大きくなってきた。Lancet Oncology, J Clin Oncol などには日本人著者による呼吸器腫瘍学分野の論文が多くみられ、最近では消化器がん分野の報告も複数みられるようになってきている。しかし、世界の研究者が競って JSMO で研究成果を発表するには至っていない。Asia 各国の new data を JSMO 学術集會にだしてもらうためには語学のハンディキャップの克服とインセンティブ向上の工夫が必須であることはいうまでもない。中国 CSCO 会長の Dr. YL Wu は当初に比べると改善したといていたが、さらなる努力に期待する。

今後 JSMO 学術集會のプログラム作成については学術企画委員会が主体的に行うことになっている。危惧する点は有能な学術集會長独自で企画した場合と比べ機動力が低下し、scientific に劣るようなプログラムになる可能性もあり、以前と比べはるかに優れていることが目に見えるような学術集會となるよ

う期待する。

教育プログラムの充実の一環として、Young Oncologist Preceptorship や ASCO との共同プログラムとして YO ワークショップが企画されている。グローバルワークショップ経験者の意見を参考に教育シンポジウム的なものでなく、interactive な討論が主体となるような工夫が必要である。また海外学会・海外研究者との合同会議に際しては双方とも必ずトップクラスの faculty の選択が必須である。海外の研究者が専門性を疑問視したり、Who? と感じるような国内 faculty の選択は不適切である。

JSMO での scientific activity の強化は喫緊の課題である。この状態から脱却のために JSMO-Breast, JSMO-GU などの可能性はないかと考えていた。その矢先 JSMO-GI の企画が提唱されている (吉野孝之先生の発案)。大賛成である。ただし、条件を付けたい。1) presentation はすべて英語で行う。2) 外国人と日本人研究者を対等に扱う。3) 招聘外国人は一流の研究者とするなどである。JSMO が行う事業をビジネスモデルと考えた場合、成功か失敗かの鍵は、1) Money, 2) Faculty, 3) Audience である。

このうち最も困難、かつ重要なのは、3) Audience である。人寄せパンダの活用、そして日本を代表する金太郎飴仲間の一員と評価される研究者: 野球のイチロー選手、大谷翔平選手のようなスーパースターの育成が重要課題と思える。

JSMO も発足以来 16 年経過した。役員・執行部選出の方法は再考慮する必要がある。会員が協議員を選び、協議員が理事を選ぶやり方は日本的で、最終的な理事の選出に会員全体の意向が反映されにくい。また、理事選出過程で水面下でのやり取りの影響を受けやすいし、COI や忖度で支配されやすい。協議員選挙で上位 (たとえば 30 位以内) に入った人のなかから理事を選択するフランス式の方法も一考に値する。最終的な理事選出に会員全員が直接加わられるような方法 (外国では大半この方法が行われている) についての議論も必要と思える。このままではマンネリ化し結果として患者のためにならない。

2017 年第 15 回 JSMO 学術集会で肺がん治療の 15

年間を振り返る発表の機会を与えられた。若い世代の鼓舞のため無理をお願いし英語で発表した。最後の slide は「Thank you JSMO, Good bye. JSMO」であった。

## 結 語

Precision Medicine, 免疫チェックポイント阻害薬の導入など臨床腫瘍医の活躍の場は急速に広がっている。進行肺がんの治療成績が早期のがんに対する手術療法のそれと比較できるようになるとは夢にも思わなかった。臨床腫瘍学会による優れた臨床腫瘍医の育成はますます重要と思われる。

この原稿は第 15 回 JSMO 学術集会の Daily News (ファーマインターナショナル社作成) および JBCT 10 周年記念誌の対する特別寄稿を基に作成したものである。資料の提供をいただいた公益社団法人日本臨床腫瘍学会事務局に感謝する。

## 第 11 回研究助成の研究結果報告 (要旨)

### <第 11 回革新的研究助成 基礎>

大腸がん幹細胞の転写複合体を標的とした革新的治療薬の開発

国際医療福祉大学大学院医学研究科 基礎医学研究分野  
山田 哲司

**研究結果:** 大腸がんでは高頻度 (>90%) で Wnt シグナル経路の遺伝子に変異があるが、同経路を標的とした治療薬には実用化されたものはない。国立がん研究センターとカルナバイオサイエンス株式会社 (神戸市) の産学連携で開発した NCB-0846 は、Wnt シグナル経路を最下流の核内で遮断し、その標的である MYC (c-myc), CD44 等のがん幹細胞の機能に必須な遺伝子の転写を抑制することで、強い抗腫瘍活性を示すことが証明された新規の低分子化合物である (Masuda M, *et al: Nature Commun* 7:12586, 2016.)。本研究課題では NCB-0846 をリード化合物として構造最適化し、医薬品に適した誘導体を同定することを目的とした。NCB-0846 の高い MYC の発現抑制効果に注目し、現在までに 285 種の類縁化合物を細胞でスクリーニングを行い、NCB-0846 に比べ高活性の誘導体 7 種類を得た段階まで達した。MYC は様々ながんで遺伝子増幅・転座が検出され、治療標的として注目されてきたが、それ自身が転写因子であり、直接の阻害薬開発は困難である。最近 BET bromodomain 阻害薬 JQ1 が MYC の転写を抑制することが報告されている (Delmore JE, *et al: Cell* 146: 904-917, 2011.) が、治療薬として実用化には至っていない。NCB-0846 はまったく新しい作業機序をもつことが今までの研究で明らかになっている。今後、NCB-0846 と同等以上の転写抑制効果、がん幹細胞抑制効果をもつことを細胞レベルで確認し、薬物動態、薬効薬理、予備毒性試験で医薬品として適する開発候補化合物を選定する計画である。

### <第 11 回革新的研究助成 臨床>

日本人早期膵がんの画期的なマイクロ RNA 修飾バイオマーカーの開発研究

大阪大学大学院医学系研究科 疾患データサイエンス学  
石井 秀始

**研究結果:** 体液中に分泌されるマイクロ RNA (小さな非コード RNA) は疾患のバイオマーカーとして有用である。われわれは質量分析法により、マイクロ RNA 配列上の特定部位のメチル化修飾を計測する新技術を世界で初めて開発した。われわれのパイロット研究で、膵がんを含む消化器癌の早期診断において、従来のバイオマーカーやマイクロ RNA の発現のみの計測を凌駕する高い性能が得られている。マイクロ RNA のメチル化は、細胞組織のエピゲノム病態を反映しているため、高精度に得られた計測結果は、早期診断やサブクラス分類に極めて有用である。本計画ではこの「コア技術」を活用して、膵がんを含めた消化器がんの症例数を増やして検討し、早期膵がんの「データ科学」に基づく次世代医療のバイオマーカーとして確立した。

## <第11回先駆的研究助成-1 基礎>

### 新規抗がん抗体抗CXADR抗体の開発基礎研究

公益財団法人微生物化学研究会 微生物化学研究所 第1生物活性研究部  
川田 学

**研究結果:** これまで申請者らは新たな抗体抗がん剤の分子標的として coxsackie virus and adenovirus receptor (CXADR) を同定し、マウス抗CXADR抗体6G10Aを作製した。6G10Aは*in vivo*のマウス xenograft モデルでADCC(抗体依存性細胞傷害)活性およびCDC(補体依存性細胞傷害)活性を介して抗がん活性を発揮することがわかった。そこで本研究課題では、CXADRの治療標的としてのバリデーションを行い、ヒトキメラ化抗体を作製して、動物実験での抗がん作用を検証した。その結果、肺がんでは扁平上皮がんおよび腺がん、脳腫瘍ではグリオブラストーマに、そして前立腺がん、CXADRが高発現していることが確認され、これらのがん種がCXADRを標的とした抗体抗がん剤の治療対象となる可能性が高いことが示唆された。一方、ヒトキメラ化抗体ch6G10Aを作製し、まずは*in vitro*にて抗体の活性を検討した結果、マウス抗体で認められていたADCCおよびCDC活性が保持されていることがわかった。さらに*in vivo*での抗がん活性を検証した結果、ch6G10A抗体は顕著な抗がん活性を有することがわかった。今後は、ヒトキメラ化抗体の正常組織への反応性やサルを使用した安全性試験を行い、抗体抗がん剤の新たなシーズとしての可能性を追求していく予定である。

### IMPDH阻害剤による新たな白血病治療法の開発

東京大学医科学研究所先端医療研究センター 細胞療法分野  
合山 進

**研究結果:** MLL転座型白血病のマウスモデルを用いて、IMPDH阻害剤FF-10501-01が治療効果を発揮する分子メカニズムを解析した。FF-10501-01は、マウス体内で主に白血病細胞の分化を誘導することにより白血病の進展を抑制していた。またメタボローム解析およびRNA-Seq解析により、IMPDH阻害剤が*in vivo*でMLL-AF9白血病細胞内のグアニンヌクレオチド合成経路を阻害し、mTORC1経路を変化させていることが判明した。マスマイトメトリー解析では、IMPDH阻害剤投与後に残存する白血病細胞で接着因子Vcam1が高発現していることが明らかになった。さらにCRISPR/Cas9でVcam1欠失を誘導したMLL-AF9白血病細胞は、FF-10501-01に対して高い感受性を示すことを見いだした。以上の結果は、IMPDHおよびVcam1の同時阻害が、MLL転座型白血病に対する有効な治療法となる可能性を示唆している。

## 難治癌間質の多様性解明に基づく新規治療法の開発

名古屋大学大学院医学系研究科 腫瘍病理学  
榎本 篤

**研究結果:** 難治癌として知られる膵癌、胆管癌、乳癌等の最大の特徴の一つは、その間質（癌細胞以外の領域）に癌関連線維芽細胞（cancer-associated fibroblast: CAF）の顕著な増生を伴うことである。現在ではCAFには多様性があり、癌促進性CAFと癌抑制性CAFの両者が存在するとされている。しかしながら、癌促進性CAFのマーカーとして $\alpha$ -SMA（平滑筋アクチン）等多数の分子が報告されているものの、癌抑制性CAFのマーカー分子は報告されていない。われわれは今回の研究で、間葉系幹細胞に特異的なマーカー分子Meflinが癌抑制性CAFのマーカー分子であることを明らかにした。膵癌の病理組織中のCAFにおけるMeflinの発現の程度は手術後の良好な予後と相関した。また膵癌発症モデルマウスあるいは腫瘍移植モデルマウスを用いた検証でも、Meflinの機能が癌抑制的に働くことが示された。今回の研究ではMeflinの強制発現により癌促進性CAFを癌抑制性CAFに変換する治療法を開発する（低分子化合物を同定する）ことも目標としている。このためにMeflinの発現をモニタリングするためのレポーターアッセイ系の構築も行った。

## MEK 阻害剤を用いた造血幹細胞移植後の免疫抑制の最適化

京都大学医学部附属病院 血液内科  
進藤 岳郎

**研究結果:** 同種造血幹細胞移植は難治性造血器腫瘍に治癒をもたらす魅力的な治療法だが、移植片対宿主病（graft-versus-host disease: GVHD）を抑制しつつ、抗腫瘍免疫（graft-versus-tumor: GVT 効果）や抗ウイルス免疫を温存する戦略は未確立である。強力な免疫抑制がGVT効果や感染免疫の減弱による造血器腫瘍の再発や日和見感染症を来すことは多く、現場の大きなアンメットニーズとなっている。申請者は以前から造血幹細胞移植における免疫制御の最適化に取り組み、分子標的薬MEK阻害剤がGVHDを選択的に抑制し、GVT効果や抗ウイルス免疫を温存することを、ヒト細胞を用いた*in vitro*の実験、またマウスモデルを用いた*in vivo*の実験で示してきた。これらの知見に基づいてヒトの造血幹細胞移植における臨床試験を計画するに当たり、今回はヒトリンパ球を免疫不全マウスに輸注して作製したxenogenic GVHDモデルでの検証を行った。さらにヒト造血幹細胞移植患者の末梢血を用いた臨床研究を行い、ヒトにおける臨床試験の妥当性を検証した。



がんの転移を担う新規遺伝子の作用機序解析と *in silico* 計算に基づく  
ドラッグデザイン研究

京都大学大学院生命科学研究科 がん細胞生物学  
原田 浩

**研究結果:** がん患者の死因の実に90%以上は、がんの転移・浸潤によるものである。がんが局所に限局していれば根治を望めることから、がんが転移・浸潤するメカニズムを解明し、適切に制御する治療法を確立することが切望されている。われわれは、がんの転移・浸潤を促進する新規遺伝子ネットワーク HPF4-HIF-1 を同定し、培養細胞とマウスを対象にした予備的な研究をとおして同遺伝子を治療標的とする有用性を見いだしていた。また公共データベースを用いた解析で、HPF4 の腫瘍内発現レベルが各種がん患者の予後不良と関連することを確認していた。本研究では、wet-lab の「分子腫瘍学・細胞生物学実験」に、「パブリックデータベースを対象にした *in-silico* 解析」、さらには「臨床医学」を融合させた創薬プラットフォームを構築し、HPF4 に対する阻害剤のドラッグデザイン研究を展開した。そして HPF4-HIF-1 経路を阻害する合理性を確認するとともに、同経路を効率よく阻害するために狙うべきターゲットを同定した。

白血病幹細胞におけるクロマチン制御破綻の分子基盤と治療標的の検索

熊本大学国際先端医学研究機構 白血病転写制御研究室  
指田 吾郎

**研究結果:** 近年、エピジェネティック制御遺伝子変異が多くのがんで報告されるとともに、がんはゲノム変異とエピゲノム変異が蓄積した病態として広く認識された。ただし、遺伝子変異や染色体転座などのゲノム変異とエピゲノム変異が協調して、白血病幹細胞を発生させて病態進展に至る分子メカニズムは明白ではない。慢性骨髄性白血病 (CML) はフィラデルフィア染色体 (Ph) 転座を伴う慢性骨髄増殖性腫瘍の一つであり、Ph 染色体で再構成された BCR-ABL チロシンキナーゼからの過剰な増殖シグナル伝達が CML 病態を形成する。細胞質におけるシグナル伝達だけでなく、核内 BCR-ABL の存在は以前より報告されていたが、その核内における機能は基質も含めて不明であった。HP1 結合蛋白質である TIF1 $\beta$ /KAP1 は、ヒストン H3K9 メチル化酵素 ESET 誘導を介したヘテロクロマチン形成によるレトロトランスポゾン発現抑制機能、ユークロマチン領域における H3K9me3 修飾による転写抑制機能が知られる。申請者の BCR-ABL が直接 TIF1 $\beta$  をリン酸化する基礎的検証に基づいて、本研究では、正常また白血病幹細胞特異的なクロマチン動態・遺伝子発現・細胞機能を制御する TIF1 $\beta$  の分子メカニズムを解明する。

## <第 11 回先駆的研究助成-1 臨床>

### 血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫におけるゲノム異常に基づく新規標的療法の開発

筑波大学医学医療系 血液内科  
坂田（柳本）麻実子

**研究結果:** 血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫 (angioimmunoblastic T-cell lymphoma: AITL) は現在の治療における 5 年生存率は 20% と報告され、極めて難治性の血液がんである。稀少がんであることから、アカデミックな立場からの治療方法の開発が強く求められる。申請者は AITL に特徴的なゲノム異常として、*RHOA* 遺伝子のホットスポット変異 (G17V *RHOA* 変異) を高頻度に認めることを報告した。本研究は AITL のゲノム異常により生じるシグナル異常に着目し、これに対する標的治療およびコンパニオン診断法の開発を目的として行った。G17V *RHOA* 変異体の結合蛋白質の網羅的解析を行い、T 細胞受容体 (T-cell receptor: TCR) シグナルの重要分子である VAV1 と G17V *RHOA* 変異体が特異的に結合すること、これにより VAV1 が過剰にリン酸化 (活性化) され、TCR シグナルを活性化することを発見した。*RHOA* 変異体による VAV1 の過剰活性化は、マルチキナーゼ阻害剤により低濃度で阻害された。さらには、AITL 腫瘍組織において G17V *RHOA* 変異を有効に同定する方法を開発した。今後は標的治療とコンパニオン診断の研究を同時に発展させ、AITL の治療成績の改善をめざしたい。

### 肝内胆管癌における Hippo シグナル異常の解明と革新的な治療薬の開発

国立病院機構九州がんセンター 肝胆膵外科  
杉町 圭史

**研究結果:** Hippo 経路は細胞レベルでは細胞増殖、分化、上皮間葉転換などを、組織レベルでは器官形成・サイズ、がん発症を制御するシグナルである。Hippo 経路コアコンポーネントである MOB1/LATS 複合体は転写因子共役因子である YAP1 や TAZ をリン酸化して増殖抑制に作用する。肝臓特異的に *MOB1* を欠損させたマウスでは全例に肝内胆管癌や混合型肝癌が発症することが示されている。本研究ではヒトの肝内胆管癌 (ICC) 切除臨床検体における MOB1, YAP1 の発現異常の臨床的意義を検討した。ICC 切除症例を対象として YAP1, MOB1, SMAD2, TGF $\beta$ 2 の発現を免疫組織学的に解析した。YAP1 核内強発現率は有意に予後が不良であり ( $p=0.01$ )、YAP1 強発現は TGF $\beta$  経路の SMAD2 の核内発現と有意に相関し共役して核内で機能していることが示唆された。一方、MOB1 の核内発現低下群は有意に予後が不良であった ( $p=0.02$ )。サブグループ解析では YAP1 強発現か MOB1 低発現のいずれかがあれば予後悪化に寄与していた。多変量解析において YAP1 強発現 ( $p<0.01$ )、MOB1 低発現 ( $p<0.01$ )、リンパ管侵襲 ( $p<0.01$ ) が生存の独立危険因子であった。本研究によって、Hippo 経路のコアコンポーネントである YAP1, MOB1 の異常が ICC の悪性度に寄与しており、重要なバイオマーカーや治療標的となることが示された。

## <第11回先駆的研究助成-2 特別萌芽的研究>

### 低 pH 腫瘍微小環境で悪性化するがん細胞を標的とした治療法の開発

東京大学先端科学技術研究センター ニュートリオミクス・腫瘍学分野  
大澤 毅

**研究結果:** 癌の悪性化には腫瘍微小環境が重要な役割を果たす。申請者は、低酸素・低栄養という腫瘍微小環境ががん悪性化を促進することを報告してきた (Osawa T, *et al: Cancer Sci* 2009, *Science Trnas Med* 2010, *BCJ* 2011, *Cell Death Dis* 2011, *PNAS* 2011, *Nature Commun* 2012, *Cancer Res* 2013, *Cell Cycle* 2013, *Cell Reports* 2013, *Oncogene* 2014.)。また、申請者らは低 pH がん微小環境での転写因子や代謝経路を新たに発見しており、がん患者における予後不良因子であるなど低 pH の重要性を見出しつつある (*Cell Reports* 2017)。本研究では、(1) 低 pH 環境で誘導される転写因子群 (pHIFs) や (2) 低 pH で誘導される代謝経路の同定、さらに癌幹細胞の維持、血管新生、腫瘍増殖や薬剤耐性の促進など癌悪性化の関与を検討し、低 pH で悪性化するがん細胞を標的とした新しい治療法の確立をめざした研究を行った。本研究は、低 pH を基軸とした腫瘍微小環境の本質的な理解につながり、新たな癌治療法の開発のみならず、アシドーシス疾患治療薬への応用が期待できる。

### 骨転移巣における腫瘍-骨髄境界領域と抗腫瘍免疫応答に関する研究

東京大学大学院医学系研究科 骨免疫学寄付講座  
岡本 一男

**研究結果:** 骨は代表的な転移標的臓器の一つであり、骨転移により骨痛、病的骨折、脊髄圧迫による麻痺症状、高カルシウム血症などの有害事象を合併し、二次的にしばしば死亡に至る。近年免疫チェックポイント阻害剤などのがん治療の目覚ましい発展がみられるものの、未だ骨転移に対する奏効率は低く、腫瘍性骨転移に対する根治療法の開発が重要課題である。本課題ではマウスの骨転移モデルマウスを用いた解析により、骨転移巣における骨髄環境障害と免疫応答低下との関連性を明らかにすることで、腫瘍性骨転移に対する抗腫瘍免疫応答の誘導法の開発につながる分子基盤の構築をめざした。主に腫瘍-骨髄境界領域に形成される特殊な細胞層の形成機序の解析および骨転移巣における骨髄造血環境障害の分子機序の解析に取り組んだ。骨転移巣検体を用いた RNA-seq 解析およびプロテオーム解析を通じて、腫瘍-骨髄境界領域の形成ならびに骨髄造血環境障害にかかわる因子候補を絞り込み、遺伝子改変マウスの解析を通じてその病理学的意義を検証した。本研究により、腫瘍-骨髄境界領域形成と骨髄造血環境を標的とした腫瘍制御法の開発基盤に結びつく知見を得ることができた。

# 公益目的事業 1

## 第 12 回研究助成金贈呈者一覧

がん薬物療法に関する革新的治療法に対する研究助成及び表彰（革新的研究）（小林がん学術賞）

	研究者氏名	所属機関名
基礎	中山 敬一	九州大学生体防御医学研究所 細胞機能制御学部門 分子医科学分野
	研究課題名	細胞周期制御によるがん幹細胞の特異的殺傷薬の開発
	受賞理由	申請者は、組織幹細胞における細胞周期に関与する数種の調節因子の同定に成功し、「細胞周期を負に制御する分子に異変があるとがんに至る」という概念を世界に先駆けて実証した。その観点から、がん幹細胞を標的とした治療法のマウスモデル実験系を確立して見事に実証した。現在、がん幹細胞を標的としたがん転移を抑制する創薬研究も進めており、その成果も期待される。
臨床	該当なし	

がん薬物療法に関する先駆的治療法に対する研究助成（先駆的研究）

	研究者氏名	所属機関名
基礎	眞鍋 史乃	理化学研究所 伊藤細胞制御化学研究室
	研究課題名	抗体—薬物複合体におけるリンカー設計と質量分析イメージングによるフィードバック
	富樫 庸介	国立がん研究センター研究所 腫瘍免疫研究分野・先端医療開発センター 免疫 TR 分野
	研究課題名	免疫チェックポイント阻害剤による Hyperprogressive disease の病態解明
	谷口 浩二	慶應義塾大学医学部 微生物学・免疫学
	研究課題名	炎症性シグナル制御による消化器癌新規治療方法の開発
	大澤 匡範	慶應義塾大学薬学部 生命機能物理学講座
	研究課題名	多剤排出トランスポーターによる抗がん剤排出機構の解明と、その阻害による創薬
	高橋 秀尚	横浜市立大学大学院医学研究科 分子生物学分野
	研究課題名	新規の転写伸長制御因子 Med26 を標的とした腫瘍治療シーズの開発
	吉田 善紀	京都大学 iPS 細胞研究所 未来生命科学開拓部門
	研究課題名	iPS細胞技術を用いた骨髄異形成症候群と二次性急性骨髄性白血病に対する創薬研究
臨床	山口 知也	熊本大学大学院先導機構（併任）大学院生命科学部
	研究課題名	肺腺がんでのカベオラ生理機能の解明と創薬への応用展開
	宮内 将	東京大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科
	研究課題名	新規ヒト疾患モデルを応用した希少・難治性造血器腫瘍の病態解明と治療法開発
特別萌芽的研究	神田 光郎	名古屋大学医学部附属病院 消化器外科二
	研究課題名	受容体を介する新たな胃癌モノクローナル抗体医薬創出を目指した研究
	仲田 興平	九州大学大学院医学研究院 臨床・腫瘍外科
研究課題名	隣星細胞を標的とした新規隣星癌治療薬スクリーニング	
特別萌芽的研究	小坂 展慶	国立がん研究センター研究所 分子細胞治療研究分野
	研究課題名	がん細胞由来細胞外小胞顆粒を標的とした前転移ニッチ形成阻害によるがん転移予防法の開発
	田中 守	名古屋市立大学大学院医学研究科 消化器・代謝内科
研究課題名	新規糖連結光感受性薬によるがん細胞超選択的光線力学診断法・治療法の開発	

## 平成 29 年度研究助成金贈呈式記念写真



平成 30 年 6 月 16 日 於：経団連会館 ダイアモンドルーム





## I. 研究の背景

抗がん剤の歴史は古く、そのルーツは約 100 年前に第一次世界大戦で使用された毒ガス（マスタードガス）にさかのぼる。マスタードガスは DNA 複製に伴う DNA 傷害による細胞死を誘導するため、増殖の速い細胞、すなわちがん細胞に対して強い毒性を発揮する。このように亢進したがん細胞の増殖性を標的として多数の抗がん剤の開発が進められてきた。しかし、この“抗増殖性”に基づく薬剤は、がん細胞だけではなく正常な増殖細胞に対しても毒性を示し、増殖の盛んな骨髄や毛根、腸管に対して特に強い毒性を示すという重大な副作用を回避することができない。このような副作用があるにもかかわらず、抗がん剤によるがんの根治は基本的に不可能である点も現在の抗がん剤治療の深刻な課題である。たとえば、現在膵臓がんに対する治療薬として使用されるゲムシタビン（ジェムザール）はシトシンの構造類似体であるが、DNA ポリメラーゼが誤ってこの化合物を組み込むことにより DNA 合成を阻害する。しかし、ゲムシタビンによる延命効果は従来使用されてきた 5-FU と比較しても平均 1~2 か月程度長いだけであり、ほとんど根治には至らない。

がんには、増殖期に存在して盛んに細胞増殖を行っている「がん細胞」と、細胞周期を脱出して静止期（G<sub>0</sub>期）という特殊なフェーズにとどまっている「がん幹細胞」が存在している。「がん幹細胞」は、がん組織を構成している多くのがん細胞の頂点に位置し、がん細胞を供給する役割を果たしていると考えられている<sup>1)</sup>。従来の抗がん剤は増殖期にあるがん細胞を死滅させることはできるが、静止期にあるがん幹細胞に対しては理論的にそれを殺傷することができない。これががん幹細胞の治療抵抗性の主たるメカニズムであるとわれわれは考えている。このよ

うに治療に抵抗性を示すがん幹細胞が原発巣において残存し、再びがん細胞が生じるのが「再発」であり、がん幹細胞が他の部位へ移動しがん細胞を生じるのが「転移」である（図 1）。

現在、最も成功している抗がん剤は慢性骨髄性白血病（chronic myeloid leukemia: CML）の治療薬であるイマチニブである。イマチニブはチロシンキナーゼ阻害薬であり、2001 年から臨床に使用されて非常に良好な成績を収めている。最近はニロチニブ、ダサチニブなど第二世代のチロシンキナーゼ阻害薬も開発された。しかし、イマチニブですら静止期にあるがん幹細胞を根絶することはできない。以前、フランスのグループが行った研究では、イマチニブ治療を 2 年間以上継続して行い、分子寛解（白血病細胞が検出されていない状態）にある患者を対象にイマチニブを中止する試験を行ったところ、約 60% が 6 か月以内に CML を再発した<sup>2)</sup>。つまり、この事実はイマチニブ単独では白血病幹細胞を完全に殺傷できていないことを意味する。したがって、CML の再発を防ぐためにはイマチニブ治療を継続し続けなければならないが、イマチニブは非常に高額な薬剤であって患者の経済的な負担は計り知れない。

前述のように、がん幹細胞は細胞増殖を行っておらず、静止期にとどまっていることが大きな特徴である。近年、多くの幹細胞（正常やがんを問わず）において静止期に維持されることが、その生存や機能に必須であることが種々の研究から示されている。しかし、幹細胞がなぜ静止期にとどまれるのかという機構についてはまだ未解明の点が多く、この機構を明らかにすることは、がん幹細胞の治療抵抗性の打破、ひいてはがん根治療法の開発に直結すると期待される。

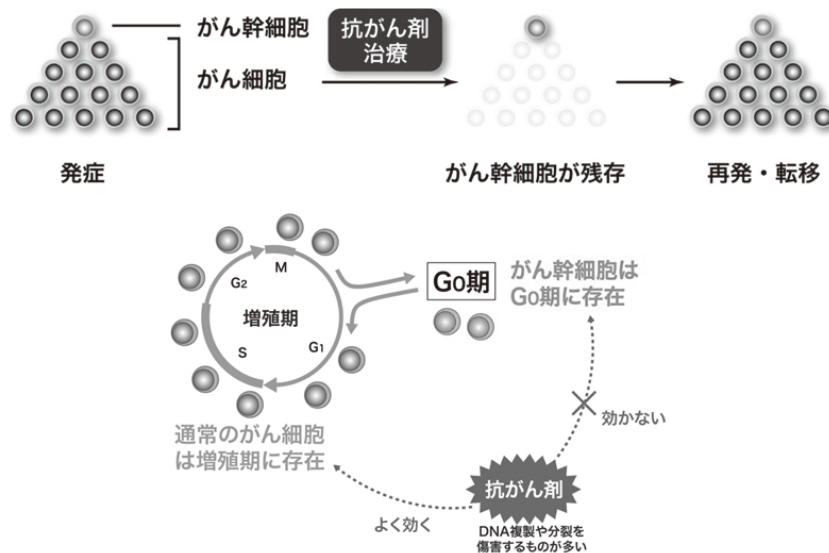


図 1 がん治療抵抗性とはがん幹細胞の静止期維持によって引き起こされるがん細胞が増殖期に存在しているのに対し、がん幹細胞は静止期に維持されている。このためがん幹細胞は、細胞増殖を標的とした従来の抗がん剤に抵抗性を示す。したがって、抗がん剤治療後もがん幹細胞は残存しており、この残存した細胞が再発や転移を引き起こす。

## II. Fbxw7 を介した c-Myc 分解機構は 白血病幹細胞の維持に必須である

さて、がん幹細胞が静止期に維持される機構はどのようなものであろうか？ がん原遺伝子産物である c-Myc は増殖をしていない細胞ではその発現が抑制されているが、様々な増殖刺激によってその転写が誘導され細胞増殖が活性化する。われわれは SCF 複合型ユビキチンリガーゼの基質認識サブユニットである F-box and WD40 repeat domain-containing 7 (Fbxw7) が、c-Myc を認識してユビキチン化を誘導し、その分解を促進することを明らかにした<sup>3)</sup>。これらの事実を基に、われわれはがん幹細胞の静止期維持機構への Fbxw7 の関与を想定した。すなわち、がん幹細胞では Fbxw7 によって c-Myc が分解されることで、がん幹細胞の静止期が維持されると考えた。

前述した Fbxw7-c-Myc 経路が、がん幹細胞における静止期維持機構に必須の役割を果たすことを実証するために、CML モデルマウスを作製し白血病幹細胞における Fbxw7 の必要性を検討した。CML は 22 番染色体上の BCR 遺伝子が染色体転座により 9 番染色体上の ABL 遺伝子に結合し、BCR-ABL 融合遺伝子が形成されることにより発症する。さらにこれまでの研究により、この染色体転座は正常造血幹細胞において起こり、その結果として CML の白

血病幹細胞が出現することがわかっている<sup>4)</sup>。そこでわれわれは、正常造血幹細胞に BCR-ABL 融合遺伝子を導入した後、この細胞をレシピエントマウスに骨髄移植することで CML モデルマウスを作製した。そしてリアルタイム PCR により白血病細胞の各分化段階における Fbxw7 mRNA の発現量を調べたところ、白血病幹細胞において最も多く発現していることが判明した。

白血病幹細胞の静止期維持における Fbxw7 の役割を明らかにするために、われわれは CML モデルマウスの白血病細胞において誘導的に Fbxw7 遺伝子を欠損させるような仕組みを作り、この白血病幹細胞の細胞周期を解析したところ、Fbxw7 の欠損によって静止期にとどまっている白血病幹細胞の割合が減少することを見いだした。この結果は、Fbxw7 が白血病幹細胞を静止期に維持する役割をもつことを示している。

次に白血病幹細胞における c-Myc 蛋白質分解への Fbxw7 の関与を明らかにするために、Fbxw7 欠損時の c-Myc 発現量を調べたところ、Fbxw7 欠損によって c-Myc の分解が抑制され、その発現が有意に増加していることが判明した。

さらに Fbxw7 欠損白血病幹細胞の静止期の破綻が、c-Myc の蓄積によるものであるかどうかを調べるために、Fbxw7 欠損白血病幹細胞において、さらに c-Myc 遺伝子の片方のアレルを欠損させた。この

細胞では c-Myc の発現が減少しており、Fbxw7 の欠損による表現型が回復した。以上の結果から、白血病幹細胞において Fbxw7 は c-Myc を分解することにより c-Myc を常に低いレベルに維持し、その静止状態を維持する因子として機能していることが遺伝学的に示された。

最後に Fbxw7 の欠損が幹細胞性に与える影響を調べるために、連続移植実験を実施した。CML マウスで Fbxw7 を欠損させたマウス（一次移植マウス）では、白血病幹細胞が静止期に維持されなくなり、やがて消滅することが明らかになったが、すでに生み出された増殖能が高い前駆細胞は残存しており、結果的にはマウスは死亡する。つまり Fbxw7 の欠損は一過性の増殖亢進を招くので、このままではヒトの治療には応用できないことが危惧される。しかし、この状態ではすでに白血病幹細胞は存在していないため、この一次移植マウスの造血幹細胞をさらに別のマウスへ移植を行うと、そのマウス（二次移植マウス）は白血病幹細胞が枯渇しているため白血病を発症しない。ヒトへの応用を考えると一次移植マウスでの白血病の根治が求められるため、われわれは一次移植マウス内で起こっている現象、つまり幹細胞は存在せずに前駆細胞のみが増殖していることに着目し、以下に述べる併用療法を考案した。

### Ⅲ. Fbxw7 阻害と既存の抗がん剤の併用療法による白血病の再発抑制

前述のように抗がん剤の治療標的は増殖細胞であるため、静止期の状態にあるがん幹細胞が抗がん耐性を示すことで治療抵抗性が生じていると思われる。一次移植マウスおよび二次移植マウスで示したように、Fbxw7 の機能欠失は白血病幹細胞を静止期から増殖期へ追い出すための有効なツールであると考えられる。そこでわれわれは、がん幹細胞の静止期から増殖期への移行（＝静止期追い出し）と抗がん剤治療の併用ががん根治のための有効な手段であると考えた。Fbxw7 欠損させた CML マウスへのイマチニブの効果を検証した。Fbxw7 欠損マウスにイマチニブを投与すると、アポトーシスを起こす白血病幹細胞の割合が著明に増加することが判明した。さらに Fbxw7 欠損マウスへのイマチニブ投与によって、白血病細胞の有意な低下と生存率の大幅な延長が認められた。これらの結果は、Fbxw7 を欠

損させることにより、白血病幹細胞が増殖期に移行することで抗がん剤感受性を獲得したことを示している。このように Fbxw7 発現抑制によってがん幹細胞を静止期から追い出すことが可能であり、既存の抗がん剤の治療効果を劇的に高めることが明らかとなった。

われわれは、これらの知見がヒトに臨床へ応用可能かを検証するため、ヒト白血病幹細胞に対してこの併用療法の効果を評価した。CML 患者由来の白血病幹細胞において Fbxw7 をノックダウンした後、イマチニブ処理を行い、コロニー形成能を調べた。すると Fbxw7 ノックダウン＋イマチニブ処理を行った際のコロニー形成能は、イマチニブ処理のみを行った場合と比較して著明に抑制されていた。この結果は、Fbxw7 阻害＋イマチニブの併用療法がヒト白血病幹細胞に対しても有効であることを示しており、われわれは白血病治療において Fbxw7 が有望な標的であると結論付けた<sup>5)</sup> (図 2)。

### Ⅳ. Fbxw7 ががんニッチに果たす役割

従来、がん転移のメカニズムはがん細胞自身の特性として研究が行われてきたが、近年、がん細胞を取り巻く微小環境（がんニッチ）ががんの進展に大きな影響を与えることが明らかになっている<sup>6)</sup>。がんニッチとは、がん細胞の周囲に集まる多様な細胞集団であり、がん細胞の生着や成長を手助けする。その多くは骨髄由来の細胞群であることが知られており、特に骨髄由来の単球系細胞や線維芽細胞が重要な役割を果たすことが、多くの研究から示されている。特にがんの転移時にはニッチの形成が重要であることが報告されている。

われわれは、がんニッチにおける Fbxw7 の役割を解析するために、骨髄細胞特異的な Fbxw7 欠損マウスを作製し、尾静脈からメラノーマ細胞 (B16F10) を移植した結果、コントロールマウスと比べて Fbxw7 欠損マウスでは肺転移が亢進し、がん移植後早期に死亡した。Lewis 肺がん細胞および B16F1 メラノーマ細胞移植実験においても、Fbxw7 欠損マウスでは同様の転移亢進を示した。また E0771 乳がん細胞を乳腺周囲脂肪体へ同所性移植した実験では、原発巣の大きさには影響はみられなかったが、Fbxw7 欠損マウスで肺への転移が著明に亢進した。さらに Fbxw7 欠損マウスの転移巣で



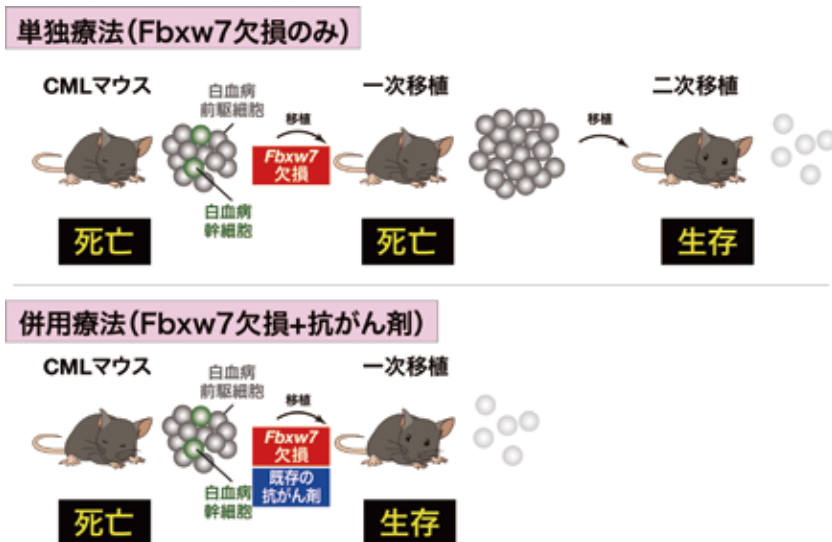


図 2 Fbxw7 阻害と既存の抗がん剤の併用療法による再発抑制  
 通常、ユビキチンリガーゼの基質認識サブユニット Fbxw7 は c-Myc を認識してユビキチン化を誘導し、その分解を促進する。がん幹細胞では Fbxw7 により c-Myc が分解されることで、がん幹細胞の静止期 (G<sub>0</sub>期) に維持されることが推定される。  
 (上) CML マウスの白血病細胞において誘導的に Fbxw7 遺伝子を欠損させると、c-Myc の蓄積を介して、白血病幹細胞が増殖期に追い出されることがわかった。しかし、これだけでは白血病前駆細胞が残ってしまい、すぐにはがんの治療に至らない。  
 (下) Fbxw7 遺伝子の欠損に加え、従来の抗がん剤治療を併用することにより、白血病幹細胞の有意な低下と生存率の大幅な延長を認めた。白血病治療において Fbxw7 阻害+従来の抗がん剤の併用療法は、有望な治療手段であると考えられる。

は、がんニッチに特に多く集積し、免疫抑制機能をもつ幼若な単球系細胞である monocytic myeloid-derived suppressor cells (Mo-MDSCs) が顕著に増加した。

また、がん移植前後でのマウス血中のサイトカインの変動を調べたところ、単球・マクロファージの強力な遊走因子である CCL2 が Fbxw7 欠損マウスで増加していることを見いだした。CCL2 は炎症性ケモカインの一つであり、以前から腫瘍随伴マクロファージを誘導して、がんの増殖や血管新生を促進することが知られている<sup>7)</sup>。次に骨髄中のどの細胞が CCL2 増加や転移能亢進を起こすか、T 細胞、B 細胞、ミエロイド系細胞 (顆粒球・単球) および間葉系幹細胞の 4 種それぞれに特異的な Fbxw7 欠損マウスを作製し検討した。T 細胞、B 細胞、ミエロイド系細胞特異的な Fbxw7 欠損は、がん転移の亢進を示さないが、骨髄由来の間葉系幹細胞 (bone-marrow derived mesenchymal stromal cells: BMSCs) 特異的な Fbxw7 欠損ではがん転移が亢進した。さらにこのマウスでは CCL2 分泌の増加が認められ、この CCL2 分泌を抑制するとがん転移は低下したことから、Fbxw7 の欠損は BMSCs からの

CCL2 の分泌を促進し、それががん転移率の亢進に寄与していることが明らかとなった。

さらに Fbxw7 欠損マウスにおける CCL2 増加のメカニズムを探索した。前述のとおり Fbxw7 は SCF 複合型ユビキチンリガーゼであり、Fbxw7 欠損により基質分子は蓄積することが考えられる。実際に Fbxw7 欠損 BMSCs では、既知の基質である c-Myc や Notch1 の蓄積がみられた。このうち c-Myc ではなく、Notch1 の過剰発現により CCL2 の転写が亢進することがわかった。また Notch1 のコファクターである Rbp-Jκ と Fbxw7 の二重欠損マウスでは、Fbxw7 単独欠損でみられたがん転移亢進が消失し、血中の CCL2 濃度も抑制された。一方、c-Myc と Fbxw7 の二重欠損マウスでは、このような変化はみられなかった。したがって、Fbxw7 欠損マウスにおける CCL2 の増加は、Fbxw7 欠損による Notch1 の分解異常に起因し、蓄積した Notch1 が CCL2 の転写、分泌を亢進させるとともに、Mo-MDSCs の転移ニッチへの誘導を上昇させ、がん転移が亢進すると考えられる。

以上の結果から、Fbxw7 欠損マウスでは BMSCs での Notch1 の活性化が起り、その結果として

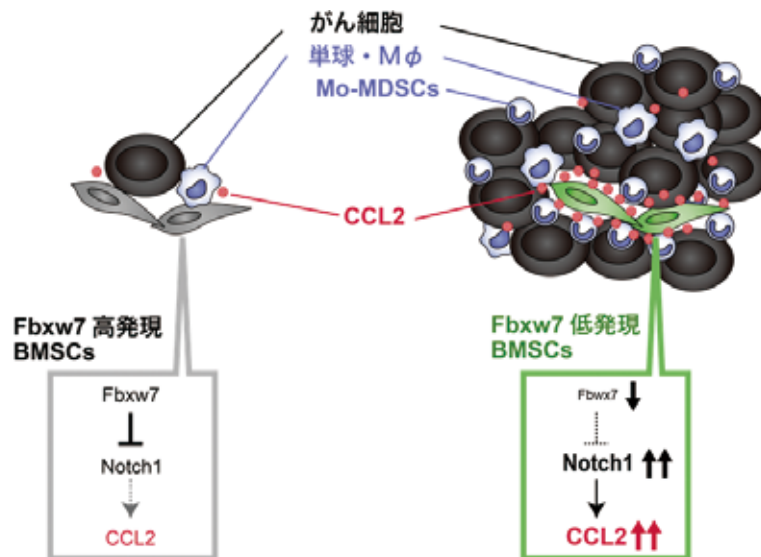


図 3 Fbxw7 抑制による副作用から判明したこと: Fbxw7 ががんニッチに果たす役割  
BMSCsにおいて、Fbxw7 抑制により Fbxw7 の基質である Notch1 が蓄積し、炎症性ケモカイン CCL2 の転写・分泌が亢進させる。CCL2 分泌の亢進はがんニッチに多く集積する Mo-MDSCs を誘導してがん転移を促進させる。しかし、CCL2 レセプターのアンタゴニスト（既存薬）を用いることで転移は抑制され、がん転移の新規機構が明らかとなった。

CCL2 の分泌が亢進する。この CCL2 増加は、がんニッチへの Mo-MDSCs の誘導を介してがん転移を促進することが明らかとなった<sup>8)</sup>(図 3)。

#### V. ヒト乳がんにおける Fbxw7 発現レベルは 予後と相関する

次に、ヒトにおいて Fbxw7 の低下が CCL2 上昇を介してがん転移に影響を与える可能性について検討した。まず、乳がん患者末梢血中の Fbxw7 mRNA 量を測定したところ、Fbxw7 mRNA 量は患者によって 10,000 倍程度の差があり、体質的に Fbxw7 発現量が高い人と低い人が存在した。驚くべきことに、末梢血中の Fbxw7 発現が低い群は、高い群よりも有意に予後不良であることを発見した。特に悪性度の高いトリプルネガティブ型乳がん（エストロゲン受容体、プロゲステロン受容体および HER2 が発現していない乳がんのサブタイプ）では、乳がん患者全体と比較してこの傾向が顕著であり、Fbxw7 低下群では予後不良であった。また、CCL2 分泌量と乳がん患者における生存率の相関を検討したところ、やはり CCL2 分泌が高い群は、低い群よりも予後不良であった。したがって、ヒトにおいても Fbxw7 の発現量低下は CCL2 の分泌量を亢進させ、予後を悪化させる要因であることが示唆された。

この仮説を検証するために、がん移植マウスに

CCL2 レセプターのアンタゴニストであるプロパゲルマニウム<sup>9)</sup>の投与実験を行った。その結果、Fbxw7 欠損マウスにおけるがん転移の亢進が有意に抑制され、がんニッチに集積する Mo-MDSCs の数も減少した。以上より、Fbxw7 の欠損による血中 CCL2 上昇が、Mo-MDSCs の転移ニッチへの誘導を促し、がん転移を促進させていることが明らかになった<sup>8)</sup>。

今回われわれは、Fbxw7 欠損マウスによるがん転移に対し、プロパゲルマニウム投与によって単球・マクロファージの集積を有意に抑制させたが、ヒトにおける効果は不明である。本研究で用いたプロパゲルマニウム（商品名: セロシオン）は、B 型肝炎ウイルスによる慢性肝炎の治療薬として 20 年近く使用されてきた既存薬であり、安全性情報等がすでに判明している。このような既存薬の応用は、新薬の開発と比較して費用対効果や治験期間の大幅な短縮から適応拡大（ドラッグ・リポジショニング）として近年非常に注目されており、プロパゲルマニウムによるがん転移抑制効果が近い将来、臨床においても実証されることが期待される。

#### まとめ

本研究をとおして、われわれはがん幹細胞の撲滅による新しいがん治療を提唱したい。一つ目は

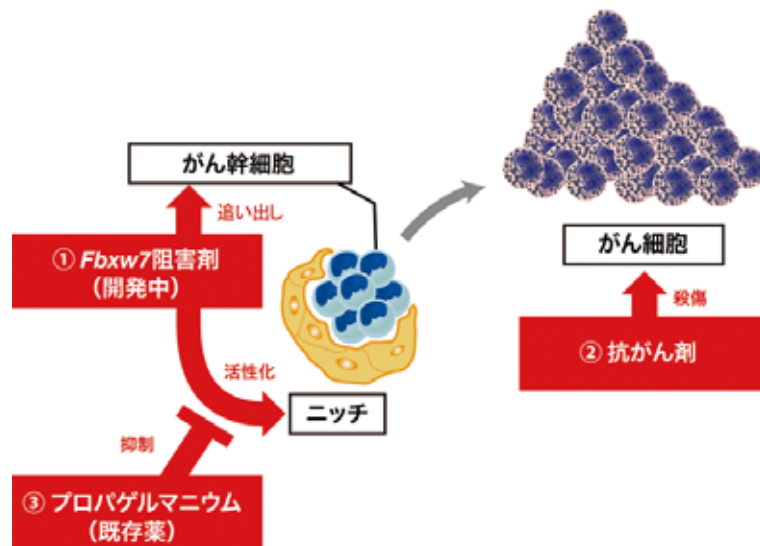


図 4 がんを征圧するために必要なアプローチ

- ① Fbxw7阻害剤(開発中)によりがん幹細胞の静止期維持機構を維持する Fbxw7 発現を抑制させ、がん幹細胞を増殖期に追い出す。
- ② 成果の上がっている分子標的治療薬などにより追い出されたがん細胞を殺す。
- ③ Fbxw7 を抑制すると CCL2 が上昇してがんニッチを形成し、転移が促進するため CCL2 レセプターのアンタゴニストであるプロバゲルマニウム(既存薬)によりこの作用を抑制する。

Fbxw7 阻害剤(開発中)によりがん幹細胞の静止期を維持する Fbxw7 発現を抑制させがん幹細胞を増殖期に追い出すこと、二つ目は既存の抗がん剤によって追い出されたがん細胞を殺傷すること、三つ目は Fbxw7 阻害によって増加した CCL2 の機能を抑えるために、CCL2 レセプターのアンタゴニストであるプロバゲルマニウム(既存薬)により転移を抑制させることである。これら三つのアプローチにより、がんの根治をめざした新しいがん治療が期待される(図 4)。

**謝辞:** このような荣誉ある賞を授与いただきました小林がん学術振興会の皆様に厚くお礼を申し述べます。本稿で概説した研究は、多くの皆様の協力によって実現したものであり、この場を借りて関係者の方々に心より深謝申し上げます。われわれの研究をよりいっそう進め、一日も早くがんの征圧を達成できるよう、今後も努力を続ける所存であります。

## 文 献

1) Clevers H: The cancer stem cell: premises, promises

and challenges. *Nat Med* 17(3): 313-319, 2011.

2) Mahon FX, Réa D, Guilhot J, *et al*: Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. *Lancet Oncol* 11(11): 1029-1035, 2010.

3) Yada M, Hatakeyama S, Kamura T, *et al*: Phosphorylation-dependent degradation of c-Myc is mediated by the F-box protein Fbw7. *EMBO J* 23(10): 2116-2125, 2004.

4) Pear WS, Miller JP, Xu L, *et al*: Efficient and rapid induction of a chronic myelogenous leukemia-like myeloproliferative disease in mice receiving P210 bcr/abl-transduced bone marrow. *Blood* 92(10): 3780-3792, 1998.

5) Takeishi S, Matsumoto A, Onoyama I, *et al*: Ablation of Fbxw7 eliminates leukemia-initiating cells by preventing quiescence. *Cancer Cell* 23(3): 347-361, 2013.

6) Kitamura T, Qian BZ, Pollard JW: Immune cell promotion of metastasis. *Nat Rev Immunol* 15(2): 73-86, 2015.

7) Qian BZ, Li J, Zhang H, *et al*: CCL2 recruits inflammatory monocytes to facilitate breast-tumour metastasis. *Nature* 475(7355): 222-225, 2011.

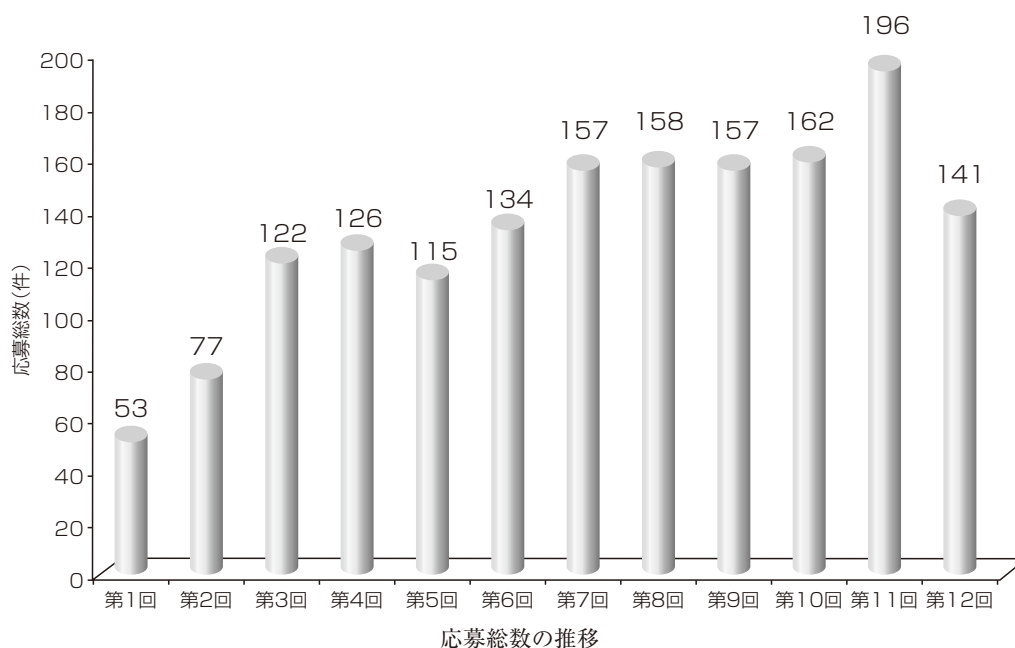
8) Yumimoto K, Akiyoshi S, Ueo H, *et al*: F-box protein FBXW7 inhibits cancer metastasis in a non-cell-autonomous manner. *J Clin Invest* 125(2): 621-635, 2015.

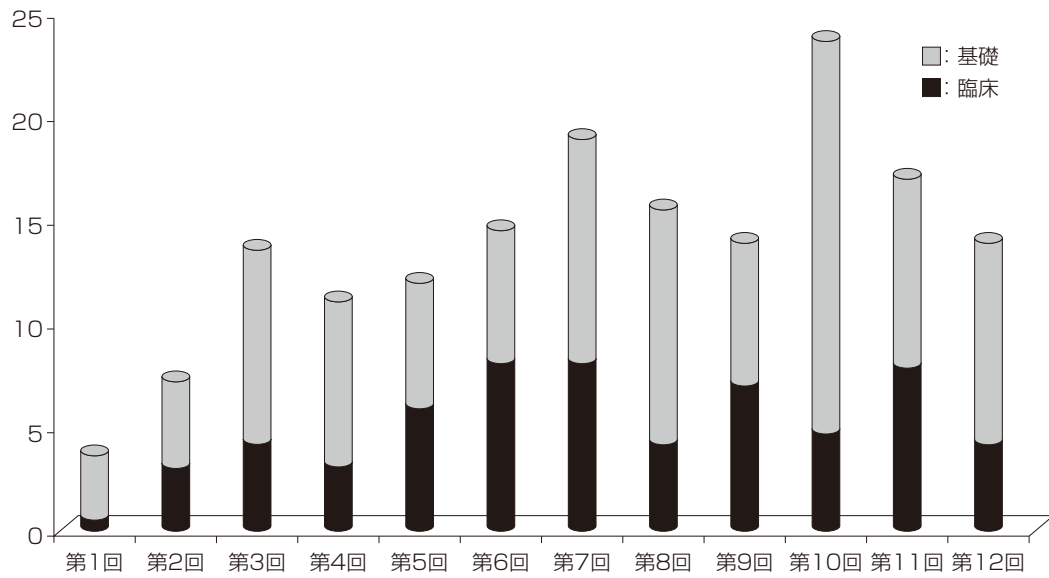
9) Yokochi S, Hashimoto H, Ishiwata Y, *et al*: An anti-inflammatory drug, propagermanium, may target GPI-anchored proteins associated with an MCP-1 receptor, CCR2. *J Interferon Cytokine Res* 21(6): 389-398, 2001.

## <参考>公益目的事業1

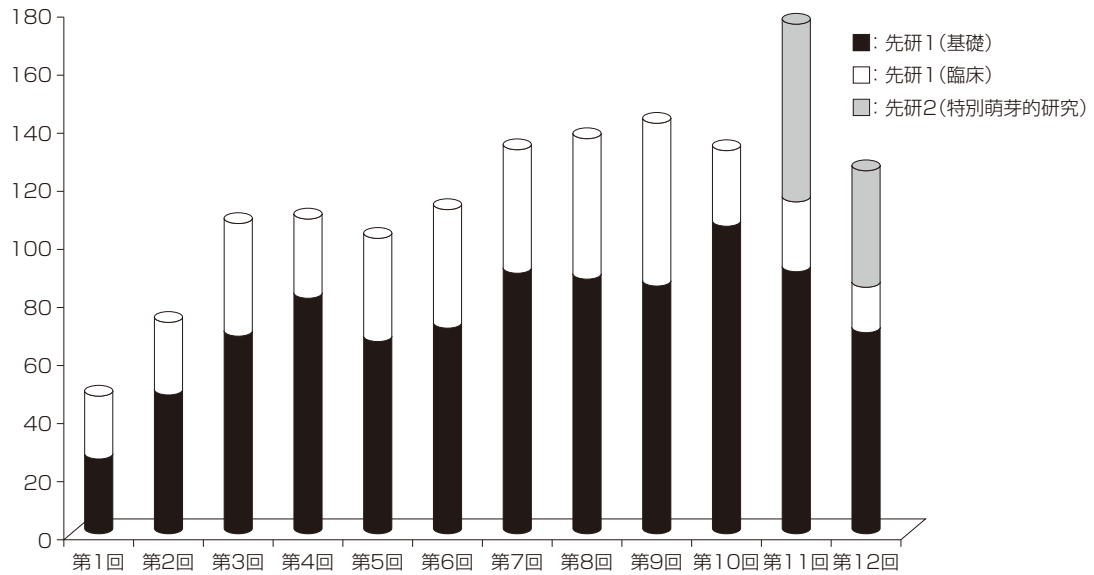
### 研究助成（第1回～第12回）の応募数と助成数の推移

年度（回）		応募数	助成数	年度（回）		応募数	助成数
第1回 （平成18年度） 応募総数 53件	革新的研究（基礎）	4	1	第8回 （平成25年度） 応募総数 158件	革新的研究（基礎）	12	1
	革新的研究（臨床）	1	0		革新的研究（臨床）	4	1
	先駆的研究（基礎）	26	7		先駆的研究（基礎）	92	7
	先駆的研究（臨床）	22	5		先駆的研究（臨床）	50	5
第2回 （平成19年度） 応募総数 84件	革新的研究（基礎）	4	1	第9回 （平成26年度） 応募総数 157件	革新的研究（基礎）	7	1
	革新的研究（臨床）	3	1		革新的研究（臨床）	7	1
	先駆的研究（基礎）	50	6		先駆的研究（基礎）	90	7
	先駆的研究（臨床）	27	4		先駆的研究（臨床）	53	4
第3回 （平成20年度） 応募総数 122件	革新的研究（基礎）	10	1	第10回 （平成27年度） 応募総数 162件	革新的研究：小林が <sup>ん</sup> 学術賞 （基礎）	19	1
	革新的研究（臨床）	4	2		革新的研究：小林が <sup>ん</sup> 学術賞 （臨床）	5	1
	先駆的研究（基礎）	69	6		先駆的研究（基礎）	107	10
	先駆的研究（臨床）	39	4		先駆的研究（臨床）	31	2
第4回 （平成21年度） 応募総数 126件	革新的研究（基礎）	9	1	第11回 （平成28年度） 応募総数 196件	革新的研究：小林が <sup>ん</sup> 学術賞 （基礎）	9	1
	革新的研究（臨床）	3	1		革新的研究：小林が <sup>ん</sup> 学術賞 （臨床）	8	1
	先駆的研究（基礎）	82	7		先駆的研究1（基礎）	94	6
	先駆的研究（臨床）	32	3		先駆的研究1（臨床）	24	2
第5回 （平成22年度） 応募総数 115件	革新的研究（基礎）	6	1	第12回 （平成29年度） 応募総数 141件	先駆的研究2 （特別萌芽の研究）	61	2
	革新的研究（臨床）	6	1		革新的研究：小林が <sup>ん</sup> 学術賞 （基礎）	10	1
	先駆的研究（基礎）	67	6		革新的研究：小林が <sup>ん</sup> 学術賞 （臨床）	4	0 （該当なし）
	先駆的研究（臨床）	36	4		先駆的研究1（基礎）	70	7
第6回 （平成23年度） 応募総数 134件	革新的研究（基礎）	7	1	先駆的研究1（臨床）	16	3	
	革新的研究（臨床）	8	1	先駆的研究2 （特別萌芽の研究）	41	2	
	先駆的研究（基礎）	78	6				
	先駆的研究（臨床）	41	4				
第7回 （平成24年度） 応募総数 157件	革新的研究（基礎）	11	1				
	革新的研究（臨床）	8	1				
	先駆的研究（基礎）	95	7				
	先駆的研究（臨床）	43	5				





応募総数（革新的研究）の推移（第1回～第12回）



応募総数（先駆的研究）の推移（第1回～第12回）

## 公益目的事業 2

### 第 5 回表彰 (The 5<sup>th</sup> Kobayashi Foundation Award)

#### 表彰者一覧 : The Winners of The 5<sup>th</sup> Kobayashi Foundation Award

##### Part 1 (Researchers)

No.	Title of Research	Applicant			
		Institution	First Name	Last Name	Country/Region
1	Metronomic chemotherapy prevents therapy-induced stromal activation and induction of tumor-initiating cells	Taipei Medical University	Kunchih	Tsai	Taiwan (ROC)
Selection Reason					
This research has comprehensively analyzed low dose metronomic (LDM) chemotherapy suppressed stromal activation and induction of tumor-initiating cells. The unique idea and innovative research are leading to future results.					

##### Part 2 (Healthcare Professionals or Medical Teams)

No.	Subject for Medical Services	Applicant			
		Institution	First Name	Last Name	Country/Region
1	Ramathibodi Lung Cancer Consortium (RLC) Model	Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University	Thanyanan	Reungwetwattana	Thailand
Selection Reason					
Ramathibodi Lung Cancer Consortium, the excellent medical team has achieved scientific and adequate results.					
2	Pioneer in the Oncology Network through Education, Research, Society and Regional Meeting	Bangkok Hospital Chiang Mai	Sumitra	Thongprasert	Thailand
Selection Reason					
Prof. Thongprasert has led to initiate various educational training programs for medical oncologists, nurses and pharmacists and set up research study in Thailand to solve the problems related to chemotherapy such as "quality of life and chemotherapy". In addition, she has participated in several regional and global clinical trials especially in lung cancer to establish standard treatment in Thailand.					

#### 表彰式 : The Ceremony of The 5<sup>th</sup> Kobayashi Foundation Award





## Protracted Low-Dose Chemotherapy Enhances Anti-Tumor Efficacy by “Sparing” Tumor Stroma, Stemness and Immunity

Graduate Institute of Clinical Medicine, Taipei Medical University, and  
National Institute of Cancer Research, National Health Research Institutes, Taiwan  
Kelvin Kunchih Tsai, M.D., Ph.D.



Chemotherapy (C/T) drugs are usually administered to cancer patients every few weeks at a high, “maximum tolerated” dose (MTD). Though this approach kills the majority of tumor cells, it often spares a small number of stem-like cancer cells (CSCs) that subsequently give rise to new tumors. Moreover, these recurring tumors are often more aggressive and able to metastasize to other tissues, in part because high doses of C/T drugs also affect cells in the stromal tissue that surrounds tumors, including carcinoma-associated fibroblasts (CAFs), immune cells and endothelial cells (ECs).

Many human solid tumors are characterized by a pronounced stromal reaction characterized by a desmoplastic response produced by CAFs as well as an extensive infiltration by immunosuppressive cell populations such as tumor-associated macrophages (TAMs) and myeloid-derived suppressor cells (MDSCs). Importantly, both the tumor epithelium and adjacent stroma respond to systemic C/T and a therapy-modified stroma can deleteriously influence treatment efficacy. Recently, we and others have demonstrated in assorted mouse tumor models that traditional C/T using the MTD regimens of fluorouracil (5-FU), cyclophosphamide, gemcitabine, doxorubicin or paclitaxel could paradoxically render CAFs oncogenic through the stromal-epithelial ELR<sup>+</sup>-chemokine/CXCR-2 signaling axis, which expands CSCs, enhances tumor neovascularization, and induces immunosuppressive TAM infiltration, together leading to tumor recurrence and treatment refractoriness (Chan, *et al.*: *J Exp Med* 2016; Shaked, *et al.*: *Cancer Res* 2016; Chang, *et al.*: *PNAS* 2017). Intriguingly and remarkably, the same total accumulated dose of the C/T agents administered as a protracted low-dose (PLD) regimen could largely prevent the therapy-induced stromal alterations and CSC expansion and thereby substantially enhanced the treatment response (Kerbel, *et al.*: *J Exp Med* 2016; Andre,

*et al: Trends Cancer* 2017). Echoing these preclinical findings, large-scale clinical trials conducted over recent years have provided evidence validating the use of PLD C/T, such as the oral 5-FU prodrugs capecitabine and TS-1, for the treatment of human solid cancers at a first-line, maintenance or adjuvant setting (Simkens, *et al: Lancet* 2015; Ueno, *et al: J Clin Oncol* 2013; Uesaka, *et al: Lancet* 2016). We subsequently showed that PLD C/T not only obviated the MTD-C/T-elicited CSC expansion but also attenuated the influx of the highly immunosuppressive subset of granulocytic MDSCs and de-repressed effector T cells, thereby potentiating immune-oncology (I/O) therapy such as anti-PD-1 (Tsai, *et al: unpublished works*). We thus anticipate that, whilst pharmacological inhibition of CXCR-2 has enhanced the anti-tumor efficacy of immune checkpoint blockade (Steele, *et al: Cancer Cell* 2016), PLD C/T may provide a clinically applicable alternative of enhancing immune-surveillance in stroma-rich and T-cell inflamed tumors.

Collectively, our studies provide compelling evidence and novel mechanistic insights into the unique benefit of PLD C/T on the tumor stroma. Given that PLD C/T exerts favorable influences on tumor stemness and immunity, it may better synergize with emerging CSC-targeted or I/O-related therapeutics than traditional MTD C/T to further enhance the therapeutic outcome of human solid tumors.

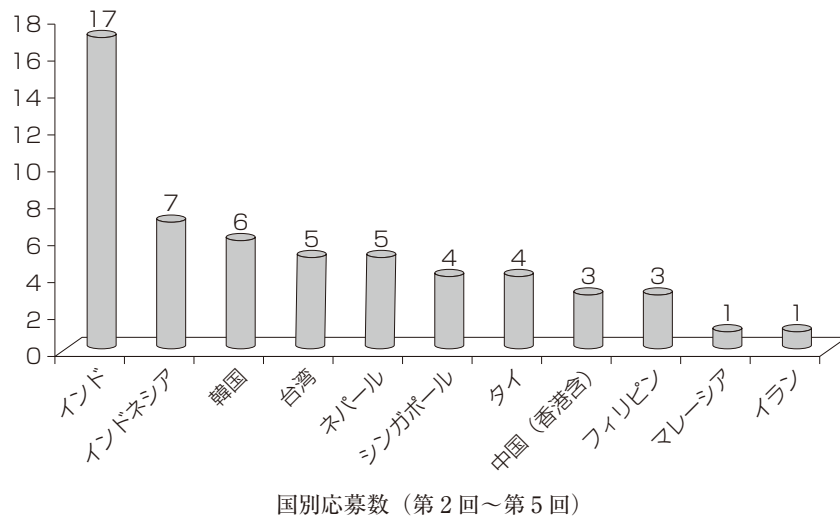
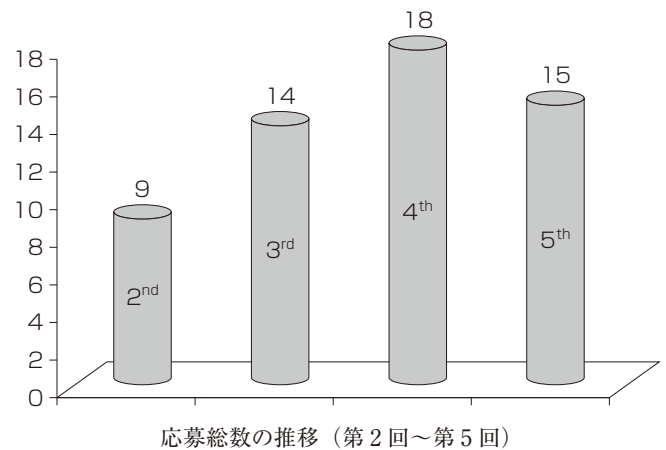
---



## <参考>公益目的事業 2

Kobayashi Foundation Award (第2回～第5回)の応募数と助成数の推移

回 (年度)		応募数	助成数
2 <sup>nd</sup> (2011)		9	2
3 <sup>rd</sup> (2013)		14	2
4 <sup>th</sup> (2015)	Part 1	12	1
	Part 2	6	2
5 <sup>th</sup> (2017)	Part 1	6	1
	Part 2	9	2





## 海外研修を医療現場, 薬剤師としての活動で どのように活かしているか

国立がん研究センター東病院 薬剤部  
鈴木 真也

### はじめに

筆者は、公益財団法人小林がん学術振興会による第6回がん専門薬剤師, がん薬物療法認定薬剤師海外派遣の助成を受け、2014年11月3日～11月9日まで米国ニューヨークのMemorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) における病院実地研修と翌日から3日間におけるChemotherapy Foundation Symposiumへの参加で構成される海外研修を行いました。今回思いがけず、本稿のような題目で執筆の機会をいただいたのですが、筆者もこの海外研修に参加するまで、また研修を終えた後において、海外研修の意義を考えることがありました。本稿においては、稚拙な文章ではありますが、筆者自身がこの海外研修で得たことをどのように医療現場, そして、薬剤師としての活動で活かしているかについて記載させていただきます。

### I. 固定観念の打破

自施設で業務を継続しているとそれが常識となり、その環境から考えが抜けだせない状態になります。自施設で新規の業務を開始したいと考えても、経験のないことであれば萎縮し、現状に疑問を考えることができなくなります。当該海外研修は固定観念を、日本の志のある薬剤師とともに打破できる機会です。筆者は研修に参加した薬剤師と、それぞれの施設の情報を共有するとともに、MSKCCで何を目にするができるのだろうと盛り上がりました。実際、MSKCCを訪れると設備も人員も潤沢にそろい、かつ薬剤師の専門性が明確に確立して、がん専門薬剤師が活躍している現場を目の当たりにし、さらに議論が交わされました。それは何かを学びたいと想う熱い心があるからこそ湧いてくるものであり、自分が従事する医療現場で今後、何ができ、

それにより何が得られるのかを考えることができるようになったと思います。また、固定観念の一つである、米国の医療や薬剤師の臨床業務が先進的であるという漠然とした考えを払しょくできたのもこの海外研修によるものでした。現場に行き、現場でその事実を感じたことで、自分の立ち位置がわかったからこそ解決できたことであると考えます。言葉にするのは難しいのですが、米国も日本も医療のゴールは同じであり、そこに至るまでにどのような試みを実践しているかを理解することが重要であると思います。日本と米国は医療制度が大きく異なりますので、米国のがん専門薬剤師が行っている医療に貢献できることを自分が日本で実践するのであれば、何が壁となるのか、それは実臨床において意義のあることなのかを、多角的に考えることがこの研修を経てできるようになりました。

### II. 医療現場における視野の拡大

グローバル化の進むなかで、国際的なエビデンスもしくはそれにかかわる情報の収集は薬剤師として必要であると研修前から痛感していました。この海外研修では、先進的ながん治療施設の実態を目の当たりにし、かつその後のシンポジウムでは、ほぼすべてのがん種を網羅し、日本においては治験として試験されているか、日本で治験すら実施されていないまだ見ぬ新薬の情報と新規治療方法が無駄なく説明されます。新しい情報の山に埋もれ、うれしくもあるけれど、ネイティブスピーカーの英語に追いつかない悲しさもありましたが、その後の日本の医療を考える姿勢につながったと感じます。日本でいう未来は米国では現在であり、各国際学会で公開される臨床試験結果やその経過が、この海外研修に参加していなければ、他国のことであると流していたものが、海外研修に参加したことで、日本の環境にと

らわれないグローバルな視点で医療にかかわる気持ちが備わったように思います。また、この海外研修により国際学会をより身近に感じることができ、次も機会があれば参加し、聴講して勉強するだけではなく、自分も国際的に研究結果を報告したいと思うようになりました。この海外研修に挑む現場の薬剤師は、恐らく常に挑み続ける心をもっている人間が多いと思います。この研修では、英語ですべてをこなさなければならず、それも挑戦であり、それにより自分の世界が広がると感じることは志の高い研修者にとって大きな財産になると思います。おこがましい話ではありますが、筆者もこの海外研修で自分の力量を肌で感じ、また先進的な情報をいかに日本の自施設における日常臨床に還元するかを考えることができました。それが今の医療現場では最高の医療を提供したいという思いと、実際提供する薬剤師としての臨床業務に活かされていると感じます。

### Ⅲ. 人 脈

この研修とともに参加した同年代、かつ同じ目標をもつ同志に出会えたのは人生において宝でありました。互いの施設における事情や問題点を共有することで、自施設のことしか見えなかった視野が広がり、日本に帰国後の将来において何をめざすべきかを考えることができました。これは日本における学術集會やワークショップでもできそうなことですが、1週間に及ぶ海外研修で、運命共同体の集団ですので、新しいことを目にして経験することで、皆、熱い思いを語ることはなかなかできません。また、それ以上に大きな成果は、米国のがん医療の先端をゆくMSKCCの薬剤師とのつながりを作ることができたことがあげられます。たとえば、医薬品情報で困ったことや疑問なことに直面した際に、研修にいった同志や学会つながりの友人に訪ねることとともに、国際的な広い視野でインターネットを介してMSKCCの友人に確認し、それにより実臨床が底上げされることが多々あります。もちろん時差はありますが、国内において対応に限界があることを世界的な情報網を活用し、よりよい医療が患者さんにできるようになったと感じます。

### Ⅳ. 一歩前へ進むことのできる機会

日本の薬剤師として、臨床の現場で一生懸命に医療に従事していくと、必ず国内未承認薬や適応外使用情報、新規の診療試験の情報はじめとする日本にはない、また日本ではできないことに目を向け、それが漠然とした壁となり、目の前に立つこととなります。その課題に、じかに触れ、どう自分で解釈していくことは非常に難しく、なかなかできませんが、この海外研修に応募し、そして数ある応募のなかから選考を経て選出され、その研修を医療のために昇華させることを試みる機会は、その応募者にとって、日々の日常業務から一歩進むことができるようになる極めて重要なターニングポイントになると思いますし、当然のことながら、当該助成を受けたものの責務として、医療への還元を志すことは一生続くものであると思います。

話は変わりますが、2018年3月にパシフィコ横浜で開催された日本臨床腫瘍薬学会学術大会2018において、小林がん学術振興会の助成を受けたMSKCCのがん専門薬剤師Larry Buie博士をお招きした特別講演にて、司会者としての大役を仰せつかりました。もちろん、講演はこれからの日本の臨床薬剤師像を示すすばらしいものでありましたが、当該助成を受けて海外研修した先生方が次々とMSKCCという第二の故郷を訪ねるようにして、次から次とLarry博士と英語で会話し、交流する光景は、米国随一と評価されているMSKCCで研修をした遺産が、この海外研修に参加した薬剤師に生き続けていることを感じました。筆者はこの海外研修は、“研修者に固定観念を打破し、視野を広げる機会と人生を拓く人脈を与える”ものであると、日々の医療現場で感じております。文字に起こすと気恥ずかしいものですが、妙に納得するところがあります。本稿で現場の一臨床薬剤師が、海外研修で何を感じ、どのように活かしているかを感じていただければ幸いです。これまでの多くの貴重な機会をいただいたことに感謝し、明日の医療現場における薬剤師としての活動に還元することで恩に報いたいと切に思います。

最後に、この執筆の機会をいただいた公益財団法人小林がん学術振興会に心から感謝申し上げます。

# 平成 29 年度がん薬物療法認定薬剤師、 がん専門薬剤師海外派遣事業報告

熊澤 崇（市立三次中央病院薬剤科）

田中 裕章（香川大学医学部附属病院薬剤部）

宮島 律子（北里大学病院薬剤部）

<チームリーダー>

村地 康（大阪大学医学部附属病院薬剤部）

## はじめに

今回我々は、日本病院薬剤師会（以下、日病薬）および小林がん学術振興会による助成の下、米国がん専門病院(Memorial Sloan Kettering Cancer Center: 以下、MSKCC)での研修並びに国際シンポジウム(35<sup>th</sup> The Chemotherapy Foundation Symposium; New York City: 以下、CFS)へ参加した。米国のがん医療における薬剤師の役割やレジデンス制度、最新のがん薬物療法に関する知識および技能を習得し、今後の医療に貢献することを目的に、本研修内容を報告する。

## MSKCC での実地研修

### 1. MSKCC の概要

1884年にマンハッタンのアッパー・ウエスト・サイドに設立された995名の医師が在籍するMSKCC(471床)は、ロゴマークに意味が込められているように、治療(treatment)、研究(research)、教育(education)を基本理念とし、130年以上の歴史をもつ患者ケア、革新的な研究、優れた教育プログラムを提供する全米でもトップクラスのがん専門病院である(写真1)。225名の薬剤師が所属し、さらに40名の臨床薬剤師が共同薬物治療管理業務(collaborative drug therapy management: 以下、CDTM)を中心に活動し、26の薬局で、275,000件/年以上の化学療法に対応している。

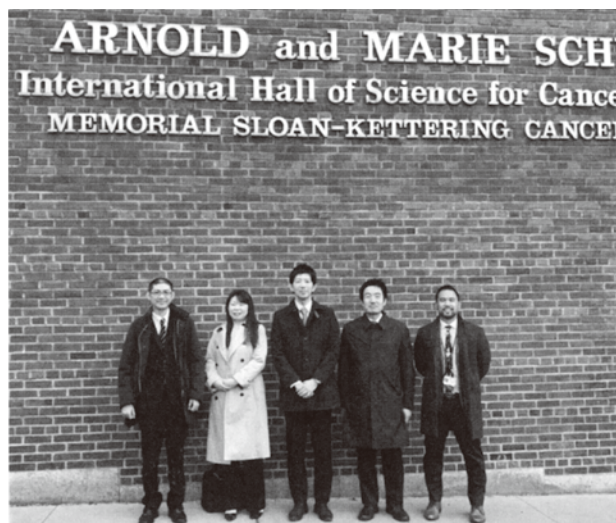


写真 1 MSKCC のエントランスにて  
(左から熊澤、宮島、村地、田中、前年度研修担  
当者 Tizon 氏)

### 2. MSKCC のホスピタルツアー[11月7日(火)]

Rockefeller Research Laboratoriesにて、MSKCC 薬剤部の概要、医薬品登録管理、入院・外来臨床薬剤師の役割、教育システムの説明があった。医薬品登録管理は、保険制度が各個人によって違うため、採用時の設定が重要と理解できた。入院・外来臨床薬剤師は、薬の管理や服薬、副作用管理の患者指導が主な役割で、CDTMを活用しチーム医療に貢献する。外来乳がん治療専門のBreast and Imaging Centerにて、外来患者への取り組みと抗がん剤調製の見学を行った。抗がん剤調製はすべてテクニシャンが行い、全抗がん剤(分子標的薬を含む)はCSTDを用いて調製する。薬剤師はレジメン監査と患者指



写真 2 プレゼンテーション後の記念撮影  
(左から6番目が本研修担当の Buie 氏)



写真 3 CFS 会場の様子

導を担当する。病棟サテライト薬局で、非抗がん剤もテクニシャンが調製担当するのを見学した。

### 3. レジデント制度

大学卒業後の Pharm. D. カリキュラム後に、2年のレジデンス経験と委員会の承認を経て臨床薬剤師となり CDTM を活用する。現在、MSKCC に6名在籍している。

### 4. 参加者からのプレゼンテーション

Mortimer B. Zuckerman Research Center にて、日本の各施設での活動について、熊澤から「医療に対するコスト意識について」、「治療中止・休薬に関する薬剤師の権限と関与について」、田中から「レジメン管理から当日の調製、確認を含めた安全管理体制について」、宮島から「がん専門薬剤師の教育体制とキャリアアップ」、「ガイドラインから逸脱する症例に対する薬剤師の介入方法について」、村地から「外来化学療法に関する取り組み」を報告した(写真2)。

## 国際シンポジウムへ (CFS) の参加 [11月8日(水)~10日(金)]

CFS は、学会ではなく 19 のがん種を対象に 2017 年の米国臨床腫瘍学会 (American Society of Clinical Oncology: 以下, ASCO) や欧州臨床腫瘍学会 (European Society for Medical Oncology: 以下, ESMO) で報告された内容を中心に、それぞれの領域の医師や薬剤師が参加し、現在進行中の臨床試験を含む幅広い内容の講演があり (写真3)、最後に理解度を確認する集中講義のような形態をとっている。特記すべき4点について報告する。

### 1. 乳がん

ASCO や ESMO で報告された PALOMA-1, -3 (palbociclib), MONARCH-2/-3 (abemaciclib), MONALEESA-2/-3 (ribociclib) の ABC (HR+/Her2-) に対する AI/fulvestrant 併用の CDK4/6 阻害剤が first/second line として紹介され、好中球減少症などの副作用情報も示された。本邦でも palbociclib の承認が間近に迫り、期待される (11 月下旬現在)。また、TNBC に対する免疫チェックポイント阻害剤は安全で寛容的であり副作用の大部分は軽度で管理がしやすい傾向にあり、こちらも今後が期待される。

### 2. 大腸がん

2017 年の ASCO で報告された SWOG S1406 試験は、BRAF V600E 変異を有する切除不能進行再発大腸がん (以下, mCRC) に対し、セツキシマブとイリノテカンの投与にベムラフェニブ併用の上乗せ効果を検証した試験である。主要評価項目である無増悪生存期間の中央値は、併用群で 4.3 ヶ月、非併用群で 2.0 ヶ月であった (HR=0.48, 95%信頼区間 (confidence interval: CI):0.31—0.75, p=0.001)。また現在 HER2 陽性 mCRC を対象とした SWOG S1613 試験が進行中であり、結果を待ちたい。

### 3. 肺がん

ALK 融合遺伝子陽性の非小細胞肺がんについてのセッションがあり、米国ではすでにブリガチニブが承認され、脳転移の有無にかかわらず良好な成績が得られている。さらに、ローラチニブが米国食品医薬品局 (food and drug administration of the United States department of health and human service: 以下, FDA) 未承認ながらも、第1, 2世代

投与後の Phase II 試験において、RR 42%、PFS 9.2 ヶ月と好成績をおさめたことが話題となっていた。この薬剤はこれまでの ALK 阻害剤で問題となっていた獲得耐性を克服することができると期待されている。

#### 4. 造血器腫瘍（白血病・多発性骨髄腫）

ゲムツズマブオゾガマイシンは CD33 陽性急性骨髄性白血病に対する単独治療として 2000 年に FDA から迅速承認を受けたが、臨床的有用性が確認されず自主回収された経緯がある。低用量かつ化学療法との併用で、化学療法単独群に比し、event free survival の延長が確認されたため (17.3M vs. 9.5M)、再承認されたと報告がなされた。

先般本邦でも販売承認された抗 CD33 モノクローナル抗体ダラツムマブとポマリドミドと併用した試

験結果が報告され、安全性および忍容性の高い治療となる可能性が示唆された。近年新薬導入が続いており、これらの組合せで治療の選択肢はさらに拡大すると思われた。

## 総 括

今回の海外派遣事業において、MSKCC での米国臨床薬剤師の役割と貢献度、また教育システムについて理解を深め、CFS にて世界最新の治療方針を学ぶことができた。今回の経験が大きな刺激となり、今後の我々の活動に活かし、各施設から波及効果を図っていきたい。最後になりましたが、このような貴重な機会を賜りました日病薬および小林がん学術振興会の関係者各位に心より御礼を申し上げます。

---

本論文は日本病院薬剤師会雑誌 Vol. 54 No. 2 2018 より著者の許可を得て転載。

# 平成 29 年度がんの専門的知識、技能を有する薬剤師を対象とした最新のがん薬物療法分野における継続教育に関する助成事業報告

日本臨床腫瘍薬学会 (JASPO)

川尻 尚子 (日本臨床腫瘍薬学会学術大会 2018 大会長)

## 開催概要

日本臨床腫瘍薬学会学術大会 2018

特別講演: Breaking Boundaries: Expanding Roles of Clinical Pharmacy Specialists at Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC)

演 者: Larry W. Buie, Pharm D, BCOP, FASHP  
Memorial Sloan Kettering Cancer Center

開催日時: 2018 年 3 月 17 日 16 時 45 分~17 時 45 分

会 場: パシフィコ横浜第 1 会場 (メインホール)

2018 年 3 月 17 日, 18 日に神奈川県横浜市のパシフィコ横浜にて開催された日本臨床腫瘍薬学会学術大会において, 公益財団法人小林がん学術振興会 (小林がん学術振興会) による平成 29 年度がんの専門的知識・技能を有する薬剤師に対する継続教育助成事業の助成を受け, Board Certified Oncology Pharmacist (米国のがん専門薬剤師) で, 米国のがん専門薬剤師の団体 Hematology Oncology Pharmacy Association (HOPA) の理事である Larry W. Buie, Pharm D, BCOP, FASHP により “Breaking Boundaries: Expanding Roles of Clinical Pharmacy Specialists at Memorial Sloan Kettering Cancer Center” の演題で, 米国のがん専門薬剤師の臨床業務についての特別講演が行われた (写真 1)。

Larry 博士は成人がん臨床部門 (Adult Clinical Pharmacy Services) の Manager および米国の薬剤師レジデントの専門過程である PGY2 の部長 (Oncology Pharmacy Residency Program Director) として Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) で従事されており, 米国のがん専門



写真 1 特別講演の風景

薬剤師として臨床業務とがん専門薬剤師をめざすレジデントの教育を実施されている。

この講演において Larry 博士は, ①米国におけるがん専門薬剤師の歴史と現在の制度, ②MSKCC における oncology clinical pharmacy specialists の業務内容, ③MSKCC における collaborative drug therapy management, ④将来に向けて MSKCC のがん専門薬剤師がめざすこと, を主な内容とし, 米国においてトップレベルのがん治療専門施設における, がん専門薬剤師の臨床業務について講演された。

MSKCC の薬剤部は 26 か所に配置され, 375 名以上のスタッフ (225 名の薬剤師, そのうち 38 名が clinical pharmacy specialist) である。薬剤部の業務は臨床のみではなく, 医療機関における 390 万件の調剤と 30 万件を超える化学療法を安全, かつ効率的に患者に届けることであり, 実際, 化学療法のインシデントは 0.05%, 患者に害を来す頻度は 0.002% とのことであった。この薬剤業務を実施する数百名の集団のなかで, しかるべき教育プログラムと資格を得た clinical pharmacy specialist はがん医療をより安全, かつ効率的に実施する鍵となっているとのこ

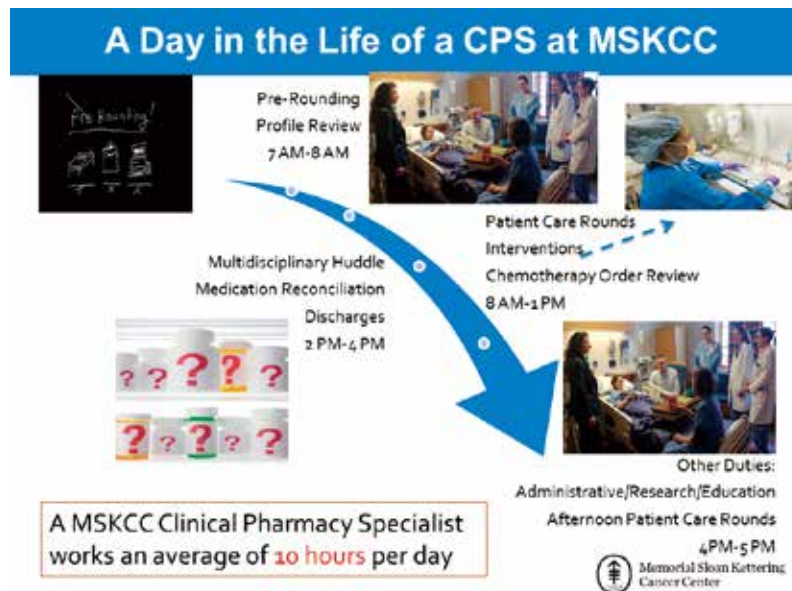


写真 2 MSKCC における clinical pharmacy specialist の 1 日

とであった。医師との CDTM により臨床で既定のプロトコルに従った処方などが可能である clinical pharmacy specialist は 2008 年では 5 名程度であったが、現在は 38 名となり、特に小児領域の specialist がこの数年数を伸ばしていることが特徴であると Larry 博士から話があった。この clinical pharmacy specialist の役割と責務は、入院退院における薬剤評価、がん治療の適正性のマネジメント、教育、研究であると、日本のがん専門薬剤師がめざすべき業務の根幹について解説があった。

今回は、1 日における clinical pharmacy specialist の実際についてのスライドを依頼しており、そのスライドにおいて、日々の朝夕に実施される医師との回診、がん化学療法のチェック、入退院における評価、そして、それに加えた研究や教育などの役割が実際に示された(写真 2)。これは日本の薬剤師と共通するものがあり、日本の薬剤師によりモデルが示されたと考える。今まで、日本における各学会の講演などで米国のがん専門薬剤師に関する歴史についての説明はなされているが、Larry 博士が述べているように、MSKCC における臨床薬剤師の業務の確立と CDTM はこの数年で大きく進化した。臨床におけるがん専門薬剤師の役割と価値について、米国社会の医療情勢を踏まえて説明がなされ、日本のがん専門薬剤師のみならず、これからがん専門を志す薬剤師にとっても、新しい知見を得るとともに熱い刺激を共有する機会となった。

また現場の薬剤師が行う研究として、MSKCC では 2017 年度は 40 件の研究に関与し、そのうち 17 件は薬剤師が primary investigator であり、薬剤師の学会のみならず、権威ある米国の医学学会、もしくは高いインパクトファクターを有する学術雑誌に研究論文が受理されているとの話があった。特に Larry 博士は、医療の質(患者満足度、過誤の減少、薬剤の問題、政策に付随した活動)、患者教育(経口抗がん薬、新規の化学療法)、医療経済(コスト削減、質の向上)などが現場の薬剤師が明らかにすべきことであると述べ、日本において臨床薬剤師が現場における業務研究でこれから何をめざすかについて話された。

本大会では、この講演の他に、より MSKCC におけるがん専門薬剤師の特徴を検証するために、Larry 博士とともに“Comparison of pharmacy role between MSKCC and NCCHE”の学会報告を国立がん研究センター東病院薬剤部の原田まなみ氏が行った(写真 3)。当該報告は Larry 博士の協力の下、国立がん研究センター東病院との比較を実施したものであるが、その結果、薬剤師は調剤を含む多くの部署で活躍しており、そのなかで、より高い教育を受け専門性を有した薬剤師が、しかるべき臨床部門で活躍していることがわかった。

大会中、われわれはできるかぎり Larry 博士が大会参加者と交流できることをめざした。そのこともあり、若手の薬剤師に多くの質問や議論の機会を設



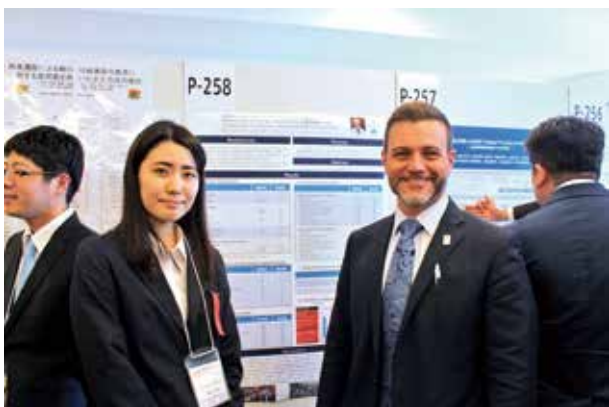


写真 3 ポスター発表の風景

けることができた。特に小林がん学術振興会より助成を受け、海外研修に参加し、MSKCCを訪れた薬剤師が活発に英語で交流を行っていた。日本臨床腫

瘍薬学会学術大会はがん治療を担う若手の薬剤師が多く参加する会であるが、その場に海外研修を受けた薬剤師が多くみられ、海外研修が研修者に与える影響や、そのつながりの大切さを感じられた。座長を担った国立がん研究センター東病院薬剤部の鈴木真也氏も同様に、小林がん学術振興会による助成を受けた海外研修経験者であり、講演で何を伝えるかについて彼がLarry博士と事前に打ち合わせをし、わかりやすく刺激のある講演を達成できたことは、海外研修から今に至るまで継続して、小林がん学術振興会の存在があったからこそと考える。

本特別講演において、がん医療にかかわる多くの薬剤師に貴重な機会を与えていただいた小林がん学術振興会に深く感謝申し上げます。



## Breaking Boundaries: Expanding Roles of Clinical Pharmacy Specialists at Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC)

Larry W. Buie, PharmD, BCOP, FASHP  
Memorial Sloan Kettering Cancer Center

This program will describe the role of clinical pharmacy specialists at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. A brief history of our clinical program will be provided, with attention dedicated to the roles of pharmacists on the inpatient and outpatient medical teams. I will describe the education and training required to prepare pharmacists for a career in direct patient care. Scope of practice will be discussed, along with our role in collaborative drug therapy management. Finally, we will discuss our role in research and education, inside and outside of MSKCC.

### ✿ 【Brief CV】

---

2005	University of North Carolina Eshelman School of Pharmacy PharmD
2006	University of North Carolina Hospitals PGY1 Pharmacy Residency
2007	University of North Carolina Hospitals PGY2 Oncology Residency
2007	University of North Carolina Eshelman School of Pharmacy Fellowship
2008	South Carolina College of Pharmacy Assistant Professor
2009-2014	University of North Carolina Eshelman School of Pharmacy/UNC Medical Center Assistant Professor/Clinical Pharmacy Specialist
2014-2017	Memorial Sloan Kettering Cancer Center Clinical Pharmacy Specialist in Leukemia
2017-	Present Memorial Sloan Kettering Cancer Center Manager, Adult Clinical Pharmacy Services/PGY2 Oncology Pharmacy Residency Program Director



## 第4回がん看護専門看護師海外研修事業参加後の活動

滋賀県立総合病院  
吉田 智美

### はじめに

筆者は、平成23年度から始まったがん看護専門看護師海外研修事業の平成26年度(第4回がん看護専門看護師海外研修事業: 本研修)に3名の研修生とともに参加させていただいた。本事業は、翌平成27年度より小林がん学術振興会から一般社団法人日本がん看護学会への委託事業となったため、われわれが本名称事業の最後の研修生となった(当時の研修報告は、既刊「展望」をご参照いただきたい)。今回は、本研修後の活動について報告する。

### I. 研修参加前の現状と期待について

平成18年制定のがん対策基本法に基づきがん対策推進計画が策定され、がん医療の均てん化を命題に、都道府県ごとにがん対策推進計画が策定され推進されている。本邦では外科的治療ががん治療を推進してきた歴史もあるが、がん対策基本法で化学療法、放射線療法や緩和ケアの推進も明記され、厚生労働省が認定する全国のがん診療連携拠点病院では、多職種でがん治療を推進することが原則となった。看護においては、全人的に対象をとらえることを基盤に学んでいるため、ようやく多職種でのチーム医療が進めやすくなったとがん対策基本法の制定をうれしく思っていた。そして、研修参加が決まった際には専門分化の先進国である米国において「協働」と「専門性」をどのように実践されているのかを垣間見ることが個人的な課題であった。

### II. 研修で学び得た印象的な事項とその実践について

#### 1. 薬物療法の進展と支援

本研修参加時に、米国の製薬会社に勤務するNPから講義を受けた。当時、米国のがん薬物療法の中かでも免疫療法(PD-1抗体等)の治験が数百レジ

メン実施されていると聞いていたが、見事に研修後の4年弱の間に日本でも多数の分子標的薬や免疫療法薬が次々と臨床で使用されている。その基礎研究は隣県の京都大学で行われ、同じ研究室で働いておられた医師が現職場の隣の研究所で勤務されていることを研修後に知り、世界はなんと狭いことかと実感した。とはいえ、有害事象に関しては分子標的薬であれば、人種によっても発現頻度は異なる可能性も高く、免疫反応となれば、さらに個別的な反応となる。英文雑誌を眺めても、実際にどんな有害事象が自施設の治療患者さんにでるのか、やはり日本国内での情報共有が必要となる。そのため、研修後は医師の学会などに出向き治療後副作用についてのセッションを意識して聞くようになった。加えて昨年度から当院でも外来化学療法センター(それまでは外来化学療法室)が開設され、臨床腫瘍医の資格をもつ若手医師を中心にがんに関する英文抄読会が2週間に1回、有志で開催されている。地方の都道府県がん診療連携拠点病院としては、がん医療担当者の絶対数も少なく複数の役割を兼務で務める大変さはあるが、ともに学ぶ場と有志の存在を誇りに思い参加をしている。協働のためには、より専門的な治療に関する知識を理解した上で、看護の立場からの意見提案が必要となるが、残念ながら看護職の参加が少ないことが多少の負い目になっている。チーム医療を推進するためには、看護職が積極的に発言する場を開拓していくことが大切と、海外研修でのカンファレンスなどを思いだして現状を戒めている。

また、がん治療の医療情報は世界同時に発信されるが、この情報は医療者だけでなく治療を受ける患者さん等にも適切に届くことが大切になる。本邦においては、がん相談支援センターの存在がかなり浸透してきたが、本研修時に見聞した患者情報サービス部門は病院の一角になじんでいたのが思いだされる。その室内では、化学療法によって起こる副作用

(脱毛)に対して、頭部を冷やす治療に参加しませんかというチラシが置いてあった。文化・制度の違いもあるが、アクセスしやすい場所に多様な情報があることは、患者さん自身もしっかりと病気について理解していくことが求められているのだろう。権利と責任は、コインの裏表である。先生におまかせという選択肢がある本邦も、最近では患者さん自身で決定することを推奨している。筆者自身もがん看護外来で患者さんと向き合う時、患者の意思決定支援に向けた支援力が問われるなどいつも感じ、自らのコミュニケーションスキルの見直しを日々行っている。

## 2. ゲノム医療、遺伝カウンセリング

本研修受講時、講師の都合で急きょ筆者のみが遺伝カウンセリングの実践を見学する機会をいただいた。遺伝カウンセリングについては、大学院等で多少学習をした経験はあったが、実際のカウンセリング場面に同席したのは、この時が初めてであった。対象者は遺伝性乳がんの可能性と今後の検診をどのような頻度で受けるのがよいかという相談内容であった。

米国の広大な国内を考えれば対象者は西海岸、親戚は東海岸というのもよくあることのようにであった。カウンセリングは本人の了解を得て、東部在住の親戚者とハンズフリーで家族歴を確認するなど、ダイナミックなやり取りであった。家族の出身地、病名、死亡年齢など、細かな情報を本人の了解を得つつ、電話で確認しながら素早くジェノグラムを作成し、状況把握を終えて、最後に対象者に今後の推奨される検診予定を提示していた。1時間程度のやり取りにおいて、遺伝に関する確実な知識と対象者に応じる細やかなコミュニケーションスキルには、圧倒されるものがあった。

見学翌日には、遺伝カンファレンスもあり見学事例のプレゼンも拝聴した。カンファレンス室には、病理医等も含め多職種が次々と入ってこれ、果敢な意見交換が繰り返され専門家集団のカンファレンスに圧巻された印象が残った。専門家の協働とは、こうしたディスカッションが常時、対等な立場で行われる環境が土台なのだと思えた。

一方、研修翌年の平成27年12月、国内では「がん対策加速化プラン」が発表され、遅れ気味のがん対策の課題強化が提示された。そのなかで筆者の関心を引いたのは、『ゲノム医療の推進』であった。が

ん医療にも、ヒトゲノムの解析技術が確実に使われてくるなか、悪性疾患のなかでも生殖細胞の遺伝子の変異により、ある特定の悪性疾患を発症する割合の高い対象者であることが、遺伝学的検査によって明らかにすることができるようになってきた。科学の進歩に伴い、検査手法も確実に、開発当初より安価で実施可能な時代である。とはいえ、遺伝学的検査の場合、検査結果が意味するものは、本人のみならず、親、兄弟、子ども、叔父、叔母、いとこなど、関連する親族の健康問題にも波及する。そのため、たいへんデリケートな個人情報が親族、親戚内で適切に共有されることが望まれる。また、共有されたとしても受け止め方には個人差があるため、遺伝カウンセリングが必要となってくる。海外研修での見学場面からも、対象者にかかわる際には、専門的な学習が必要と痛感していたので、「ゲノム医療の推進」が提示されたのをみて、筆者はすぐに学習の機会を探した。残念ながら遺伝カウンセラーは、特定の大学院前期課程修了が要件となっていたため、カウンセラーになるための学習は難しいと断念し、現状で可能な対応として関連する学会に入会し、学会主催のセミナーに毎年参加することとした。

所属施設では、まだ組織をあげて遺伝性疾患に対応するには至っていないが、必要とされる診療科の医師とともに、関係部署に働きかけて必要な医療・ケアが提供できるよう昨年より遺伝カウンセリング(自費診療)の体制を細々と作ってきた。国内では、平成29年末に11のゲノム医療の拠点病院が認定され、徐々に国内の体制が構築されている。当院は関連病院として対応する人員もないが、必要な対象者が遺伝学的検査を受けることで安心、安全、確実な医療選択ができるよう、医師や検査部門、事務部門とも工夫と努力を進めている途中である。その間にも、がん治療において生殖細胞に変異のある患者に効果の高い薬剤(PARP阻害薬)の開発・国内承認がなされた。遺伝学的検査も一度に多数の結果が容易にわかる時代となり、検査結果への対応システムが整わないなかで医療技術が進歩している。その進歩に伴い適切な遺伝カウンセリングの必要性はさらに高まっている。

## おわりに

チーム医療の推進のために、専門的な知識・技術

を磨くことは当然であるが、対象者にその磨いた知識・技術を適切に届けていくためには、多職種・他部門との協働が必要である。本研修での学びは数日であったが、その影響は数年に及び現在もなお進行形である。学び得た知識を身近な実践に落とし込むこと、価値観の異なる多職種と連携する努力を続け

ることで、本研修で見聞した多職種間での対等なディスカッションやカンファレンスを実現できることと理解し努力をしている。それはチーム医療の推進にとって大切なことであるが、思いのほか難しいことだとも実感する日々である。

# 平成 29 年度がん看護専門看護師海外研修助成事業 第 3 回がん看護専門看護師海外研修報告書

伊波 華（琉球大学医学部附属病院）

大畑 美里（聖路加国際病院）

小澤 桂子（NTT 東日本関東病院）

日塔 裕子（横浜医療センター）

## I. はじめに

このたび私たち 4 名は、がん看護専門看護師海外研修助成事業により、2017 年 9 月 9～14 日の約 1 週間、米国サンフランシスコでの研修を受けることができた。この研修は、公益財団法人小林がん学術振興会より助成を受け、日本がん看護学会の主催により行われているものであり、今の形式になってから今年で 3 回目となる。

研修は、ワークショップおよびレクチャー、施設見学、シャドーイングの 3 つで構成されていた。研

修では多くの学びを得ることができたが、本稿では、その中でも特に、がん薬物療法、緩和ケア、意思決定支援、サバイバーシップの 4 点における学びについて報告し、日本のがん看護および専門看護師への活用の可能性と課題について考察する。

## II. 研修目的

がん医療の最新の知見および、がん看護に関する専門的な知識を深め、がん看護専門看護師としての臨床能力の質向上を図る。

## III. 研修の概要

日程/場所	項目	内容
9 月 9 日	サンフランシスコ到着	
9 月 10 日 ホテル会議室	・オリエンテーション ・ワークショップ 1 ・ワークショップ 2 ・レクチャー 1 ・レクチャー 2	・アメリカの APN の最近の動向（石井素子氏, AOCNS） ・がん臨床試験（石井素子氏, AOCNS） ・アメリカの保険医療制度（金森裕子氏） ・長期療養型セーフティネットの場における緩和ケア CNS の役割（Anne Hughes, CNS, FNP） ・健康政策（Sabina Gonzalez, CNE）
9 月 11 日 UCSF Medical Center (Mount Zion Campus) UCSF Kalmanovitz Library	・シャドーイング ・ワークショップ 3	・UCSF 造血幹細胞移植および成人がん看護を担当している CNS のコンサルテーション、チームミーティングの様子を見学 ・UCSF で行われている Decision making Support についての事前情報等（石井素子氏, AOCNS）
9 月 12 日 ホテル会議室 Alta Bates Summit Medical Center	・レクチャー 3 ・レクチャー 4 ・レクチャー 5 および 病院見学	・経口薬のアドヒアランス（Tim Freitas, CNS） ・最新のがん治療薬（Michael Nixon, NP） ・抗がん薬曝露対策、緩和ケア（Beverly Hart-Inkster, RN） ・施設見学（Comprehensive Cancer Center）

9月13日 UCSF Medical Center (Mount Zion Campus & Mission Bay Cam- pus)	・病院見学	UCSF Medical Center で特徴的な活動をしている部署や活動を見学 ・ Infusion Center (外来で点滴・化学療法を行っているセンターについて) ・ Outpatient Clinic (外来での診療システム, 看護師の役割について) ・ Nutrition Services (がん専門の栄養士が行っている活動) ・ Art for Recovery (成人がん患者やその家族, 小児がんの家族などに対して, art 制作を通じて感情表出を促すプログラム) ・ Cancer Resource Center (がん患者・家族への情報提供, ウェルネスプログラム の提供, サポートプログラムの提供) ・ Patient Support Corps (医療系の学部に入る前の学生ががん患者への意思決定支援を行う取り組み)
9月14日 UCSF Medical Center	・シャドーイング	・ Gastrointestinal Oncology 部門の Survivorship program を担当している NP の Survivorship 外来診察の様子を見学 ・ Immunotherapy 外来を担当している NP の外来診療, 骨髄穿刺, テレフォンカンファレンスの様子を見学 ・ Symptom Management Service において Palliative Care physician である Dr. Adokin, Sarah の外来を見学
9月15日	サンフランシスコ出発	16日 日本到着

#### Ⅳ. 研修による学びと、日本のがん看護 および専門看護師への示唆と課題

##### 1. がん薬物療法について

今回の研修でのがん薬物療法に関する講義, 施設見学での高度実践看護師 (APN) の方々との意見交換の中で印象づけられたのは, 米国における CNS, NP が, がん患者や治療に関する知識はもちろん, がん患者のヘルスアセスメントのスキル, 治療薬や副作用についての情報, 対処方法に関する知識が非常に豊富であり, それらを臨床実践で発揮していたことである。

UCSF の Immunotherapy 外来部門において活動する NP は, 自身の外来予約枠をもっており, 患者の間診からフィジカルアセスメントを行い, 血液検査の結果などを確認したのち, がん薬物療法の実施指示を行っていた。問診の中では, 疾患や治療に関連する症状の程度や期間などを詳細に確認し, まさしく “Head to Toe” のフィジカルアセスメントを丁寧に行う実践の様子を見学することができた。同時に, 発症から現在にいたる自分の気持ちや体験を語る患者の話に耳を傾けていた。

経口薬アドヒアランスに関する講義では, 患者のアドヒアランスを推進するための米国におけるプロジェクトや, 行動科学に基づくサポートなどの紹介を受けた。確実な経口薬治療を行うことが安全な治療継続へとつながり, 効果的な治療サポートは診療

報酬にも効果をもたらすことがよくわかる講義であった (図 1)。

骨髄移植部門での NP のキャリアをもつ製薬企業の講師による最新のがん治療薬に関する講義では, Immunotherapy で使用される薬剤の特徴や副作用管理を中心とした話があった。講義の中で免疫チェックポイント阻害薬治療を受けたあと, 咳を訴える患者のケーススタディを通して, どのように症状をアセスメントし検査を進めて対処するかディスカッションを行った。APN には, 薬剤の有害事象を十分に理解したうえで注意深く症状の経過を予測し, 迅速かつ確実に対応する判断力と実践力が求められることを確信した。

実際のがん薬物療法の中で活躍している米国の APRN の役割を見学し (図 2), 大学での知識やトレーニング, またがん治療の臨床におけるキャリアを生かし, 外来診療や侵襲性の高い検査を担当する, 治療継続のための看護師教育にあたるなど専門性を生かした活動を行っていることが分かった。米国の大学での NP 養成コースでは看護理論や APN の役割のほか, 病態生理や薬理に関する講義および, ヘルスアセスメントの演習や実習が充実しているということであり, がん治療の場での効果的な臨床看護実践につながるのだと実感した。

##### 2. 緩和ケアについて

がん対策基本法 (一部改正: 2016 年 12 月 9 日成立) では, 「がん患者の状況に応じて緩和ケアが診断時から適切に提供されるようにすること (第 17 条)」



図 1 「経口薬のアドヒアランス」のレクチャー



図 2 Alta Bates Summit Medical Center で、抗がん薬曝露対策などのレクチャーと施設見学

が明記されるなど、緩和ケアは近年がん分野において非常に重要な医療として位置づけられている。今回の研修で受講した「長期療養型セーフティネットの場における緩和ケア CNS の役割」の講義（図 3）や緩和ケア診察のシャドーイングの内容を踏まえ、緩和ケアに係るアメリカの現状を報告し、APN の役割について考察する。

#### 1) 長期療養型の緩和ケア病棟における CNS/ NP の役割について

セーフティネット（保険や健康状態など様々な理由で医療へのアクセスが限られた人々への安全網）機能を持つ長期療養型の病院である Lagna Honda Hospital で、主に疼痛マネジメントと倫理調整の役割を担っている CNS/NP から、カリフォルニア州における CNS と NP の役割の相違、CNS の研究者や教育者としての役割の実際についての講義が行われた。その中で興味深かったのは、講師自身が肝臓がんを患った義兄に、CNS/NP としてどのように関わったかという具体的な説明であった。彼女は CNS として“家族が患者の疾患を理解し受け入れられるようにすること”と、“症状をマネジメントする”役割を担い、NP としては「疼痛 & ヒーリングクリニック」を担当していた。印象的であったのは、標準治療の機能を持つ NP と患者・家族へ高い質の看護を提供する CNS の役割をうまく融合し、合理的かつ高度な実践が提供されていたことである。APN がこのような役割を担うことは、患者の価値観や背景、家族ダイナミクスを理解したうえで、患者・家族にとって最良の状況や医療とは何かを統合的にア



図 3 「セーフティネット機能を持つ長期療養型病院における緩和ケア CNS の役割」のレクチャー

セスメントできることにつながり、大きなメリットを患者・家族に還元できると感じた。日本においても米国の NP のように医師や薬剤師に準じた知識を持ち活動している CNS が存在するが、制度上明確化されていないのは現状の課題ではないだろうか。今回、CNS が役割拡大をすることの有用性を講義により実感することができた。

その他、昨年度成立した EOLOA（End of Life Option Act: 終末期選択法）を病院で運用するにあたり病院のポリシー作成に関わった話も興味深い内容であった。EOLOA はカリフォルニア州に住む 18 歳以上の成人で治療の見込みがない予後 6 カ月以内の患者が対象で、患者が死を希望する場合医師に致死性の薬物を請求できる州法である。州や国の法律の適応内で、患者や代理人が想定するゴールや選択な

どをどう尊重するかなど多くの問題がある中、実際にどのように運用するかの検討は非常に困難なプロセスであったと推測された。しかし、彼女は看護職に生じる問題点について病院のCEOにかけあったり、すでにEOLOAが施行されている他州の病院に問い合わせ情報収集するなどしたり、ポリシー作成に携わるチームメンバーの中でさまざまな調整役を担っていたことが伺えた。何度も話し合いを重ね、共に解決策を討議し、チームワークを大切にする姿勢は日本のAPNが大事にしていることと同様に感じた。

## 2) アメリカにおける緩和ケアの現状について

Palliative Care physicianのシャドーイングでは緩和ケア外来初診の一連をみることができた。温かな雰囲気での自己紹介に始まり、患者と家族の緊張をほぐすようなコミュニケーションで患者の語りから症状マネジメントに必要な情報を引き出していく様子は日本と同様であった。印象的だったのは、患者の疼痛を緩和するためのいくつかの提案の中に医療用マリファナの使用と代替療法である鍼治療が挙げられたことである。鍼治療は、UCSFのみならず、病院見学を行ったAlta Bates Summit Comprehensive Cancer Centerでも積極的に取り入れられており、「鍼治療は患者の評価が高い」ことや、「化学療法中のある患者が鍼治療を行い、吐き気や倦怠感等の脱毛以外の副作用をうまくコントロールできた」という話を聞くことができた。鍼治療が化学療法の副作用のセルフマネジメント方策のひとつとして有効な可能性があることを患者に情報提供することは看護師の役割として有用かもしれない。しかし、日本においては鍼治療を始めとする代替療法を緩和ケアにおいてどのように位置づけるか明確で標準的な指針がないため、その整備も必要ではないかと感じた。

## 3. 意思決定支援について

がん患者や家族は、外来でがんと診断を受けた直後から数種類の治療選択肢が提示され、治療方針の選択・決定を迫られる。しかし、外来の看護師数は不足しており、外来診療の場での患者・家族に対応できる時間は限られている。したがって、十分な情報提供・情報整理の支援を受けられない状態で治療選択に悩んでいる患者・家族は少なくない。

UCSF Medical Centerで、Patient Support Corps

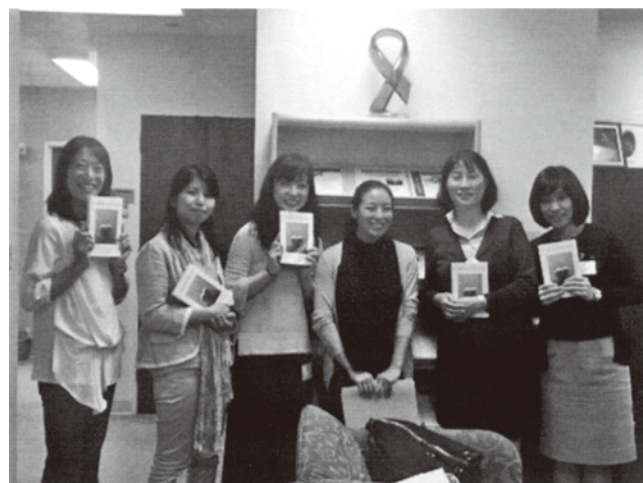


図4 UCSFで行われているDecision makingについてのワークショップ

という、診断を受けた後の治療法選択に関して、患者・家族が必要としている情報提供と、意思決定までのプロセスを支援する取り組みを知ることができた(図4)。そこで行われているのは、2004年にUCSFの乳腺外科医が立ち上げた「Helping patients make informed decisions」という意思決定支援サポートプログラムである。このプログラムでは、医学生や看護学生のボランティアが一連のトレーニングを受けてDecision Making支援活動を行っていた。具体的な内容は、①情報提供(疾患に関する知識の確認)、②質問や疑問点を確認、③担当医との面談に同席し、説明内容の録音や質問事項の確認、④担当医からの回答に関する情報提供であり、これらを経てよりよい治療選択・決定までのプロセスを支援している。情報提供ツールとして、各腫瘍別のDVD付きの冊子を活用していた。ツールは、過去、現在、未来の項目に沿って病状、各治療効果と副作用、将来的に気になることなどについてシートに記載できるような工夫がされているものであった。このプログラムを利用する患者の中には、がん告知後のショックや否認の状態で、絶望的な感情を抱き途方に暮れる人もいるが、傾聴を行うことで精神的なケアにも繋がっており、また、患者の感情表出に対しボランティアでは対応が難しい時には、経験の豊富な者が対応しているとのことであった。プログラムを活用した患者の反応には、「相談できたことで病気や治療に積極的に向き合うことができた」などがあり、患者の気持ちに寄り添って一緒に考えることがよい影響を与えているようであった。



このような意思決定支援への一連の取り組みは、わが国のがん看護実践においても大変参考となるものであり、また、がん看護専門看護師の専門性の高い実践、相談、調整（倫理調整）、患者教育といった役割機能と重なる面も多いと感じた。日本で意思決定支援の取り組みを発展させていくためには、看護師が積極的に意思決定のプロセスに参入する環境をつくるとともに、看護師の支援が医師と患者間のコミュニケーションを円滑にすることを実証していくことが必要と考える。そして、意思決定までをゴールとするだけでなく、その後の治療で起こる有害事象に対するセルフケア教育・支援にもつなげるなど、がんサバイバーシップの一連のケア継続が行われるシステムづくりが今後の専門看護師としての課題であるといえる。

#### 4. サバイバーシップについて

2人に1人ががんに罹患し、また、がん患者の半数以上が生きる時代になった現在、日本でもがんと共に生きていくためのサバイバーシップが注目されている。UCSF Medical Centerでも、がんサバイバーに対しさまざまな取り組みが行われていた。

そのうちのひとつ、Gastrointestinal Oncology 部門の Survivorship program を担当している NP の Survivorship 外来の診察に同席した。診察に同席して印象的だったのは、NP が患者・家族とともに友好的にかつフランクに話をしていたということであった。まず、検査で再発がなかったことを伝え、ともに喜ぶところから始まり、膝をつき合わせて患者の自宅での様子を確認し、また、患者や家族からの様々な質問に答えていた。続いて、再発を予防するために、あるいは新たながんに罹患しないために、栄養やエクササイズが重要であることを説明し、また、sexual な内容に関することについても説明が行われていた。Survivorship program を受ける患者に対しては、ピアサポートやサポートプログラムなどの情報が入ったパッケージが渡されるようになっていた。

担当 NP は、患者とのコミュニケーションには自分のバックグラウンドがナースであることも影響しているという話をしてくれた。文化的なことも影響しているのであろうが、提供している内容だけでなく、この親密で率直なコミュニケーションは、患者や家族が思っていることや疑問を表出することを容

易にし、自分の状態への理解や、納得して医療を受けることにも貢献していると考えられた。日本でもがんサバイバーは増えているが、サバイバーを対象とした外来や、初期治療を終えた後の経過観察期間の生活について患者や家族が説明を受けたり質問したりできるシステムを提供している病院はほとんどないのが現状であろう。がん患者が長く生きるということは、がんをもってそれに付き合いながら生活する期間が長くなるということであり、また、今後他のがんや生活習慣病などに罹患する機会も増えるということである。サバイバーができるだけ病気にかからず、より健康的にあるいは今まで通りに生活するための定期的な診察・面談を行い、教育や支援、相談対応を提供するシステムをもつことは日本でも工夫次第で行えることではないかと考えられ、また、そこに、がん患者の診断から治療・経過観察・緩和ケア期など長い期間にわたる支援の知識やスキルをもつ CNS (APN) が役割拡大をする機会があるのではないだろうか。

専門外来以外にも、サバイバーを支える取り組みとしていろいろなことが行われていた。Cancer Resource Center (図5) は日本でいうがん相談支援センターのような場所であるが、ソーシャルワーカーと非医療者が運営していることが特徴的であり、がん患者・家族への情報提供とともに、栄養カウンセリングやエクササイズカウンセリング、ピアサポートプログラム、サバイバーシッププログラムなど毎日なんらかのプログラムを運営していた。

また、上記とは別に、美術および心理学の専門家を担当として、Art for Recovery というがん患者やその家族、小児がんの家族などに対して、art 制作を通じて感情表出を促す UCSF Medical Center 特有のプログラムも行われていた。このプログラムは、ケアを行う医療者も対象としており、art 制作を行う教室の開催や、病室訪問など様々な形で行われ、病院のいたるところに作品が展示されていた(図6)。運営にはボランティアの協力もあるということであった。

日本でも同じような取り組みが行われているが、UCSF Medical Center の特徴は、医療者以外の、芸術やエクササイズなどのエキスパートを多く活用している点であった。医療者以外の人も病院に垣根なく出入りし、自分の提供できる専門性をサバイバー



図 5 Cancer Resource Center において、ソーシャルワーカーやサポートプログラム担当者らと

シップに活かしていた。日本のがん患者や家族にも同じようなサポートのニーズはあると思われるが、そのニーズを医療者だけで満たすには限界もある。サバイバーの多様なニーズを満たすには、病院が社会へ問題やニーズを発信したり、社会にある資源を病院に取り入れる仕組みをつくるのが今後必要になると思われ、CNS は、それを中心的に発信したり受け入れたりするシステムづくりの中心として役割を果たすということができるのではないかと考えられた。

## V. おわりに

今回の研修を通し、アメリカの APN の活動を生で知り、また、がん医療・看護における様々な取り組みを体感することができた。お会いした APN は、自分の専門分野の豊富な知識と支援スキルを元に、患者個々の、あるいは部署や病院全体の問題点をアセスメントし、必要な情報収集や研究結果の活用を



図 6 art 制作を通じて感情表出を促す「Art for Recovery」担当者より活動の説明を受ける

行って、より成果のある方向性を見出そうと努力していた。優れたシステムも一朝一夕にできたわけではなく、APN や多くの医療者、また、医療者以外の人たちが長年かけて築き上げた結果であるということを実感した。

人的にも・経済的にも豊富な取り組みをそのまま日本に持ってくることは難しいかもしれないが、日本でも応用できるヒントはいくつもいただいた気がしている。各自が置かれた立場で問題を見出し、解決策を導き出すあるいはより良い成果を上げるために、この研修で学んだことを活かしていきたいと考える。

**謝辞:**最後に、非常に貴重な海外研修の機会を与えていただいた小林がん学術振興会、日本がん看護学会に心から感謝申し上げます。また、研修前から研修中・後と長きにわたり研修が円滑で学び深いものとなるようサポートして下さった現地在住の石井素子氏、金森裕子氏、石井哲氏、講義や現場での対応をして下さった米国関係者の皆様に深くお礼申し上げます。

本論文は日本がん看護学会誌 Vol. 32 2018 より著者の許可を得て転載。

## 公益目的事業 3 平成 30 年度助成者（法人・学会）一覽

### 平成 30 年度がん専門薬剤師・がん薬物療法認定薬剤師海外派遣助成事業

助成法人名	代表者名
一般社団法人 日本病院薬剤師会	木平 健治（会長）

（敬称略）

### 平成 30 年度がんの専門的知識・技能を有する薬剤師に対する継続教育助成事業

助成法人名	代表者名
日本注射薬臨床情報学会 日本医療薬学会学術大会	千堂 年昭（会長） 千堂 年昭（大会長）

（敬称略）

### 平成 30 年度がん看護専門看護師海外研修助成事業

助成法人名	代表者名
一般社団法人 日本がん看護学会	雄西智恵美（理事長）

（敬称略）



## 第 2 回研究助成の研究結果報告（要旨）

### <第 2 回基礎的研究助成 予防>

自然免疫反応の制御を用いた膵臓癌の予防法の開発

近畿大学医学部 消化器内科学  
渡邊 智裕

**研究結果:** 膵癌は最も予後不良な癌の一つであるが、根治療法や予防法は確立されていない。膵癌の発症機序については十分に解明されていないが、慢性膵炎の存在が膵癌発症の最大の危険因子であることが明らかになっている。したがって、慢性膵炎を効率よく治療することができれば、膵癌を予防することが可能であると期待される。最近、われわれは慢性膵疾患（慢性膵炎・自己免疫性膵炎）の発症に腸内細菌を認識して活性化される I 型 IFN-IL-33 経路が重要な役割を果たすことを見いだした。そこで、本研究では慢性膵疾患の病的な自然免疫反応経路（I 型 IFN-IL-33 経路）を標的とする治療法の開発をめざした。膵臓酵素補充療法は慢性膵炎に対する薬物療法として用いられているが、膵炎に対する炎症抑制効果は明らかではない。今回、われわれは膵臓酵素補充療法が慢性膵炎の病的な自然免疫反応経路（I 型 IFN-IL-33 経路）を抑制することによって、慢性膵炎の発症を予防することを明らかにした。さらに、われわれは自己免疫性膵炎の発症にかかわる細胞内シグナル伝達経路の一端を解明した。これらの成果は慢性膵疾患における自然免疫反応の制御により、膵癌が予防できる可能性を示唆している。

### <第 2 回基礎的研究助成 診断>

尿中メチル化 DNA マーカーによる膀胱がん再発診断法  
およびリスク予測診断法の開発

札幌医科大学医学部 分子生物学講座  
鈴木 拓

**研究結果:** われわれは、尿中 DNA メチル化マーカーの膀胱がん再発診断・再発リスク予測への有用性を検証した。経尿道的膀胱腫瘍切除術（TURBT）を受けた筋層非浸潤性膀胱がん（NMIBC）患者 132 名から、術後の外来フォローアップ期間中に延べ 207 検体の尿検体を採取した。尿沈渣から DNA を抽出し、4 遺伝子（miR-137, miR-124-2, miR-124-3, miR-9-3）の DNA メチル化をバイサルファイト・パイロシークエンス法にて定量的に解析した。207 検体中 26 検体は、採取と同日に行った膀胱鏡検査で膀胱がん再発が検出された。一方 14 検体は、採取日より以降（0～632 日、平均 342.2 日）に膀胱がん再発が診断された。これらのデータを統合し、尿中 DNA メチル化の膀胱がん再発診断能・予測能を解析した。尿中からメチル化が検出された遺伝子数（M スコア）の膀胱がん再発検出能は、感度 61.5%、特異度 74.0%、receiver operating characteristics（ROC）曲線解析において、area under curve（AUC）が 0.71 であった。また M スコア高値群（3 以上）は、有意に膀胱がん再発フリー生存率が低かった（ $p < 0.01$ ）。多変量解析の結果、M スコア高値は、現在および将来の膀胱がん再発と有意に相関した。これらの結果から、尿中 DNA メチル化は膀胱がん再発検出および予測に有用であることが示された。

## 体液中エクソソームを標的とした新規がん診断法の開発

国立研究開発法人 国立がん研究センター研究所 分子細胞治療研究分野  
吉岡 祐亮

**研究結果:** 現在、組織生検を行わずして、疾患部位の情報を多く引き出すことが可能とされるリキッドバイオプシーが新たな診断法として盛んに研究されている。リキッドバイオプシーの開発を加速させるリソースとして細胞外小胞エクソソームが注目されている。本研究は、膵臓がん患者血清中に多く含まれるエクソソームの検出と膀胱がん患者尿中に多く含まれるエクソソームの同定、解析を行い、新規診断法の開発をめざした。その結果、膵臓がん、膀胱がんともに2種類のエクソソーム膜蛋白質が新規バイオマーカーとなり得ることを明らかにした。

## 病原体・癌細胞・間質の次世代型統合解析による発癌新機軸の確立と バイオセラノスティクスの構築

聖マリアンナ医科大学 内科学（消化器・肝臓内科）  
山本 博幸

**研究結果:** 近年、ゲノム解析の進歩により、細菌やウイルスの巧妙な機構を介したヒト発癌への関与が注目されている。肝癌を対象にしたB型肝炎ウイルス（HBV）DNA組み込み・メチル化および胃癌を対象にした胃洗浄廃液を用いたピロリ菌ゲノム異常の解析を中心に、多角的に検討した。1分子ロングリード次世代シーケンサーによるHBV DNA組み込みおよびDNAメチル化の同時解析法の開発および至適化に成功し、HBV DNA組み込みおよびDNAメチル化動態の多様性を明らかにした。また、独自開発の研究手法で、ピロリ菌のゲノム解析に成功し、胃癌に特異的なピロリ菌ゲノム異常を同定した。さらに、「ヒトおよびピロリ菌ゲノムハイブリッドバイオマーカー」による胃癌診断アルゴリズムを構築した。今後、前向き研究を行い、その有用性を検討する必要があるが、患者に優しい高感度・高精度なバイオマーカーを用いた癌診断法および治療・予防法開発につながる成果であると考えられた。

## <第2回基礎的研究助成 治療>

### マススペクトロメトリーを用いたヒトがん組織ネオアンチゲン同定技術開発

札幌医科大学医学部 病理学第一講座  
金関 貴幸

**研究結果:** 患者T細胞はがん細胞を認識し駆除できる。この免疫応答は患者予後に影響し、治療への応用が期待されている。がん特異的なT細胞抗原は患者HLAに提示されるネオアンチゲンである。ネオアンチゲンはがん治療標的となり得るが、その一方で効率的な同定法が確立されていなかった。本研究課題では大腸がん臨床検体でのHLAリガンドーム解析系の開発をめざす。これまでにプライマリーがん組織ペプチド抽出条件検証が終了し、大腸がん検体4症例の解析が終了した。その結果、HLA-A24およびA2から合計で約1,000種類のHLA提示ペプチド検出に成功している。臨床検体解析実現が大きく前進したと考える。現在はネオアン

チゲン解析に必要な NGS 解析による患者遺伝子変異検索を実施中であり、組み合わせ解析により臨床検体ネオアンチゲン解析が実現する見込みである。

スポットスキニング照射法を使用した強度変調陽子線治療による  
抵抗性癌に対する細胞周期と細胞小器官への影響の解明

名古屋市立大学大学院医学研究科 放射線医学分野  
岩田 宏満

**研究結果:** 細胞周期を同定することができる Fucci system を独自で、古典的に陽子線の生物実験で使用される HSG 細胞に導入し、安定発現株を作製した。その細胞などに対して、陽子線スポットスキニング照射を行うことで、細胞周期が遅延し、シスプラチンと併用することで、より周期遅延に影響を与える、G2 arrest が Fucci 導入細胞に対してタイムラプスイメージングで評価することで解明された。同照射法の、抵抗性癌の細胞小器官と細胞死に与える影響、浸潤能に与える影響は現在鋭意実験中である。

組織血流カメラを用いた食道再建臓器血流の術中高感度  
リアルタイム診断技術の開発

九州大学病院 消化管外科 (2)  
佐伯 浩司

**研究結果:** 【背景】これまで術中に非侵襲的かつ迅速に、組織のヘモグロビン動態を視覚化、数値化して利用可能なものは開発されていなかった。われわれは、術中に生体組織の酸素飽和度を非侵襲的にイメージングするナビゲーション装置の開発を行っている。【目的】食道手術症例における、局所ヘモグロビン動態評価カメラの有用性を検討し、食道胃管吻合部における標準的な血流評価基準を作成することを目的とした。【方法】2016年3月～2017年12月までに当科で施行された食道手術の42例において、作成中の胃管を局所ヘモグロビン動態評価カメラで撮影し、そのアウトカムを評価した。【結果】胃管の酸素飽和度のリアルタイム測定により、分布する血流タイプを以下に分類した。循環型: 血流が全体的に良好。うっ血型: ヘモグロビン量が高く、酸素飽和度が低い部分を認める。虚血型: ヘモグロビン量、酸素飽和度のともに低い部分を認める。混合型: うっ血型と虚血型が同時に存在するもの。術後のアウトカムを評価すると、うっ血型において縫合不全を3例に認めた。縫合不全を起こした症例は、いずれも吻合部の組織酸素飽和度が85%以下、組織ヘモグロビン量が115%以上の症例であった。【結論】局所ヘモグロビン動態評価カメラによる組織酸素飽和度と組織ヘモグロビン量は、縫合不全と関連がある可能性があり、本装置の有用性が示唆された。

## 公益目的事業 4

### 第 3 回研究助成金贈呈者一覧

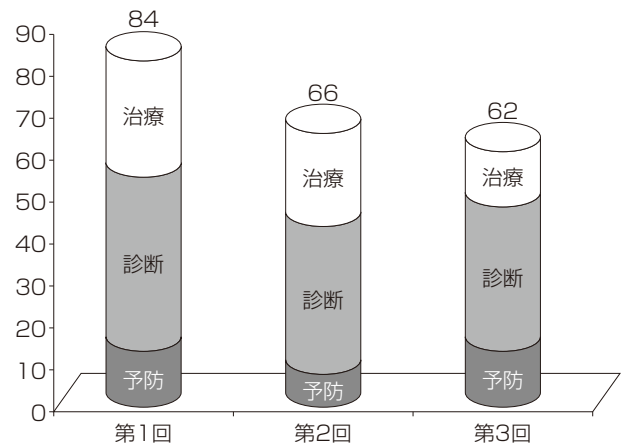
がんの予防及び診断と治療に関する基礎的研究に対する研究助成

	研究者氏名	所属機関名
予 防	梶田美穂子	東京医科歯科大学難治疾患研究所 生体防御学分野
	研究課題名	がん免疫始動システムの解明による新規がん予防戦略の構築
	渡邊すぎ子	大阪大学微生物病研究所 遺伝子生物学分野
	研究課題名	細胞老化で出現する核外クロマチンとその細胞応答を標的とした新規がん予防法の開発
診 断	田中 敏明	東京大学大学院医学系研究科 臓器病態外科学講座腫瘍外科
	研究課題名	ミトコンドリア DNA による潰瘍性大腸炎関連癌の早期発見
	夏目 敦至	名古屋大学大学院医学系研究科 脳神経外科学
	研究課題名	脳腫瘍におけるゲノム解析導出バイオマーカーの PET イメージングの前臨床開発
治 療	影山 健	大阪市立大学医学部大学院医学研究科 放射線診断学・IVR 学
	研究課題名	患者由来原発性癌を直接肝移植した肝転移ラットモデルの確立と IVR 治療効果判定～オーダーメイド IVR 治療へ～
	廣野 誠子	和歌山県立医科大学 外科学第 2 講座
	研究課題名	肺癌に対する癌細胞もみ出し回避による生存期間延長を目指した新規術式の開発

## <参考>公益目的事業 4

研究助成（第 1 回～第 3 回）の応募数と助成数の推移

年度（回）		応募数	助成数
第 1 回 （平成 27 年度） 応募総数 84 件	予防	14	2
	診断	42	2
	治療	28	1
第 2 回 （平成 28 年度） 応募総数 66 件	予防	8	1
	診断	36	3
	治療	22	3
第 3 回 （平成 29 年度） 応募総数 62 件	予防	14	2
	診断	35	2
	治療	13	2



# 法人情報

## 平成 29 年度事業報告

(平成 29 年 4 月 1 日～平成 30 年 3 月 31 日)

### I. 事業報告

#### 公益目的事業 1

国内の研究者を対象としたがん薬物療法に関する革新的治療法に対する研究助成及び表彰並びにがん薬物療法に関する先駆的治療法に対する研究助成（定款第 5 条第 1 項第 1 号，第 2 号，第 4 号）

#### 第 11 回研究助成

公募時期	平成 28 年 11 月 1 日～平成 29 年 2 月 10 日
公募方法	ホームページ，ポスター及び「癌と化学療法」誌等にて公募
応募結果	革新的研究（小林がん学術賞）基礎： 9 件 革新的研究（小林がん学術賞）臨床： 8 件 先駆的研究 1 基礎： 94 件 先駆的研究 1 臨床： 24 件 先駆的研究 2（特別萌芽的研究） 61 件 応募総数 196 件
助成決定	平成 29 年 4 月 20 日の選考委員会にて選考，同年 5 月 11 日の理事会で審議決定
助成対象者	革新的研究（小林がん学術賞）：2 名，先駆的研究 1：8 名 先駆的研究 2（特別萌芽的研究）：2 名
助成金額	革新的研究（小林がん学術賞）：800 万円（基礎，臨床それぞれ 1 件ずつ 2 件），先駆的研究 1：1,000 万円（先駆的研究 1：8 件，先駆的研究 2：特別萌芽的研究：2 件）総額 1,800 万円
表彰対象者	革新的研究（小林がん学術賞）：2 名
贈呈式	平成 29 年 6 月 17 日

#### 第 12 回研究助成

公募時期	平成 29 年 11 月 1 日～平成 30 年 2 月 9 日
公募方法	ホームページ，ポスター及び「癌と化学療法」誌等にて公募
応募結果	革新的研究（小林がん学術賞）基礎： 10 件 革新的研究（小林がん学術賞）臨床： 4 件 先駆的研究 1 基礎： 70 件 先駆的研究 1 臨床： 16 件 先駆的研究 2（特別萌芽的研究） 41 件 応募総数 141 件
助成決定	平成 30 年 5 月 2 日の選考委員会にて選考，同年 5 月 16 日の理事会で審議決定予定



助成対象者 革新的研究（小林がん学術賞）:2名，先駆的研究:8名  
特別萌芽的研究:2名（予定）  
助成金額 革新的研究:400万円（基礎，臨床それぞれ1件ずつ2件），先駆的研究1:1,000万円（先駆的研究1:8件，先駆的研究2:特別萌芽的研究:2件）総額2,000万円（先駆的研究2:特別萌芽的研究の2年目の助成金:200万円も含む）総額2,000万円（予定）  
表彰対象者 革新的研究（小林がん学術賞）:2名（予定）  
贈呈式 平成30年6月16日（公1，公2，公4合同）

## 会誌発刊

会誌「展望」No.11巻を発刊し，がん薬物療法および創薬並びにがん対策の現状と展望に関する情報，がんの専門的知識，技能を有する薬剤師，看護師の継続教育に関する現状と展望を掲載し，無償で配布し，医療関係者の閲覧を依頼した。

刊行時期 平成29年11月10日

刊行部数 約3,000部

配布対象 医学系・歯学系・薬学系の大学，大学病院及びがん診療連携拠点病院並びに日本癌学会・日本癌治療学会・日本臨床腫瘍学会・日本医療薬学会・日本がん看護学会の評議員

## 公益目的事業2

アジア地域の研究者を対象としたがん治療分野のがん薬物療法におけるめざましい社会的貢献に対する表彰（定款第5条第1項第4号）

### 第5回助成（The 5<sup>th</sup> Kobayashi Foundation Award）

#### Part 1: Award for the Researchers

アジア地区の研究者を対象に，がん薬物療法に関して基礎または，臨床ですぐれた研究成果を残した研究者に対し，表彰を行う。（100万円，1件）

#### Part 2: Award for the Healthcare Professionals or Medical Teams

アジア地区で，がん薬物療法分野においてすぐれた社会貢献をした医師，薬剤師，看護師等のメディカルチームに対し，表彰を行う。（50万円，2件）

公募時期 平成29年8月1日～平成29年11月30日

（Part 1のみ平成29年11月30日まで延長）

公募方法 当法人，アジア臨床腫瘍学会，及び第12回アジア臨床腫瘍学会ホームページ，JJCO（8-10月号），癌学会ホームページ，APCCでパンフレット配布

応募総数 15件

Part 1:6件（国別:タイ1件，台湾1件，インド1件，イラン1件，ネパール1件，マレーシア1件），

Part 2:9件（国別:インド1件，ネパール2件，タイ3件，香港1件，フィリピン1件，中国1件）

表彰者決定 平成30年1月31日の選考委員会で選考，理事会（書面）（2月9日）で決定

表彰対象者 Part 1:1名，Part 2:2名

助成金額 総額200万円

表彰式 平成 29 年 6 月 16 日（公 1, 公 4 と合同）

### 公益目的事業 3

がんの専門的な知識、技能を有する薬剤師、看護師を対象とした最新のがん薬物療法分野における継続教育に関する助成（定款第 5 条第 1 項第 5 号）

#### 公益目的事業 3-1 薬剤師継続教育助成

平成 29 年度がん専門薬剤師、がん薬物療法認定薬剤師海外派遣事業事に対する助成

事業結果報告: 日本病院薬剤師会から 1 月提出

海外研修報告（日本病院薬剤師会誌掲載）

平成 30 年度がん専門薬剤師、がん薬物療法認定薬剤師海外派遣事業事に対する助成

助成内容 がんの専門的知識を有する薬剤師に対する資質向上のための継続教育としてがんの専門的知識を有する薬剤師の海外派遣事業を行う法人に対する助成

公募時期 平成 29 年 4 月 3 日～平成 29 年 4 月 28 日

公募方法 当法人のホームページにて公募

助成対象者 法人:1 件

応募結果 1 件

助成決定 平成 29 年 5 月 16 日の選考委員会にて選考、同年 6 月 17 日理事会で承認

助成対象者 一般社団法人日本病院薬剤師会（会長 木平 健治）

助成金額 240 万円

平成 29 年度がんの専門的知識、技能を有する薬剤師に対する継続教育に関する助成

助成内容 米国のがんの専門病院のがん専門薬剤師を招聘し、海外のがん専門病院における薬剤師のがん薬物療法に関するシンポジウムを開催することにより、日本のがん専門薬剤師、がん薬物療法認定薬剤師の資質向上のための継続教育を行う。

公募時期 平成 29 年 4 月 3 日～平成 29 年 4 月 28 日

公募方法 当法人のホームページにて公募

助成対象者 法人:1 件

応募結果 1 件

助成決定 平成 29 年 5 月 16 日の選考委員会にて選考、同年 6 月 17 日の理事会で承認

助成対象者 日本臨床腫瘍薬学会学術大会 2018（会長 川尻 尚子）

助成金 100 万円

#### 公益目的事業 3-2 看護師継続教育助成

平成 29 年度がん看護専門看護師海外研修事業に対する助成

事業結果報告: 日本がん看護学会から 3 月 12 日提出

海外研修報告（日本がん看護学会誌掲載）

#### 平成30年度がん看護専門看護師海外研修事業に対する助成

助成内容	がんの専門的知識を有する看護師に対する資質向上のための継続教育としてがんの専門的知識を有する看護師の海外研修事業を行う法人に対する助成
公募時期	平成29年4月3日～平成29年4月28日
公募方法	当法人のホームページにて
助成対象者	法人:1件
応募結果	1件
助成決定	平成29年5月10日の選考委員会にて選考, 同年5月11日の理事で承認
助成対象者	一般社団法人日本がん看護学会(理事長 雄西智恵美)
助成金	240万円

#### 公益目的事業4

国内の研究者を対象としたがんの解明に関する基盤研究に対する助成および表彰, がんの予防及び診断と治療に関する基礎的研究に対する助成(定款第5条第1項第3号)

#### 第2回研究助成

公募時期	平成28年11月1日～平成29年2月10日
公募方法	ホームページ, ポスター及び「癌と化学療法」誌等にて公募
応募結果	予防 8件 診断 36件 治療 22件 応募総数 66件
助成決定	平成29年4月20日の選考委員会にて選考, 同年5月11日の理事会で承認
助成者	がんの予防(1件), 診断(3件), 治療(3件): 合計7件
助成金額	がんの予防及び診断と治療に関する基礎的研究(100万円, 7件), 総額700万円
贈呈式	平成29年6月17日

#### 第3回研究助成

公募時期	平成29年11月1日～平成30年2月9日
公募方法	ホームページ, ポスター及び「癌と化学療法」誌等にて公募
応募結果	予防14件 診断35件 治療13件 応募総数62件
助成決定	平成30年5月2日の選考委員会にて選考, 同年5月16日の理事会で審議決定予定
助成対象者	がんの予防(2件), 診断(2件), 治療(2件): 合計6件(予定)
助成金額	がんの予防及び診断と治療に関する基礎的研究(100万円, 6件), 総額600万円(予定)
贈呈式	平成30年6月16日(公1, 公2, 公4合同)

## II. 法人運営（理事会・評議員会）

### 『平成 28 年度評議員会』定時評議員会

開催時期 平成 29 年 6 月 13 日  
開催場所 京阪大手町ビル 1 階プレテンルーム  
議 案 平成 28 年度事業報告および平成 29 年度事業経過報告，平成 29 年事業計画書，収支予算書並びに資産調達及び設備投資の見込みを記載した書類報告，平成 28 年度計算書類及びこれらの附属明細書承認，平成 28 年度財産目録承認

### 【第 41 回理事会】

開催時期 平成 29 年 5 月 11 日  
開催場所 丸ビルホール&コンファレンススクエア グラスルーム  
議 案 平成 29 年度事業経過報告，その他の件（平成 28 年度贈呈式，会誌「展望」第 11 巻），平成 28 年度計算書類及びこれらの附属明細書の承認，平成 28 年度財産目録の承認，公益目的事業 1 第 11 回研究助成金贈呈候補者の承認，公益目的事業 4 第 2 回研究助成金贈呈候補者の承認，平成 30 年度がん看護がん専門看護師海外研修事業助成候補の承認，定時評議員会招集承認，その他（第 42 回理事会，第 43 回理事会の日程について）

### 【第 42 回理事会】

開催時期 平成 29 年 6 月 17 日  
開催場所 経団連会館 4 階 405 号室「元禄の間」  
議 案 平成 30 年度がん専門薬剤師，がん薬物療法認定薬剤師，海外派遣助成事業候補者（法人）の承認，平成 30 年度がんの専門的知識および技能を有する薬剤師の継続教育に対する助成事業候補者（法人・学会）の承認，その他（平成 28 年度定時評議員会報告）

### 【第 43 回理事会】

開催時期 平成 29 年 11 月 15 日  
開催場所 丸ビルホール&コンファレンススクエア グラスルーム  
議 案 平成 29 年度事業経過報告，公益目的事業 1 選考委員 1 名選任の承認  
公益目的事業 2 選考委員 7 名の選任の承認，公益目的事業 4 選考委員 9 名の選任の承認，その他（次回の理事会の日程について）

### 【第 44 回理事会】（書面）

開催時期 平成 30 年 2 月 9 日  
議 案 公益目的事業 2（第 5 回 Kobayashi Foundation Award）表彰候補者承認

### 【第 45 回理事会】

開催時期 平成 30 年 3 月 13 日  
開催場所 丸ビルホール&コンファレンススクエア グラスルーム  
議 案 平成 29 年度事業経過報告，平成 30 年度事業計画書等承認，選考委員会規程改定の承認，顧問の辞任の承認，その他（次回の理事会の日程について）

# 平成 29 年度寄付者ご芳名（平成 29 年 4 月 1 日～平成 30 年 3 月 31 日）

寄付者名	金 額
大鵬薬品工業株式会社 (代表取締役社長 小林 将之)	50,000,000 円

(敬称略)



# 評議員，役員等及び選考委員名簿

## 公益財団法人小林がん学術振興会 評議員名簿

職名	氏名	所属	役職
評議員会議長	垣添 忠生	公益財団法人日本対がん協会	会長
評議員	古川貞二郎	社会福祉法人恩賜財団母子愛育会 元内閣官房	理事長 副長官
評議員	大沼 尚夫	Division of Hematology and Oncology Mount Sinai School of Medicine	Professor of Medicine
評議員	関谷 剛男	公益財団法人佐々木研究所 附属佐々木研究所	常務理事 所長
評議員	桑野 信彦	九州大学	名誉教授
評議員	小林 将之	大塚ホールディングス株式会社 大鵬薬品工業株式会社	取締役 代表取締役社長

(2018年7月1日現在)

(敬称略)

## 公益財団法人小林がん学術振興会 役員等名簿

職名	氏名	所属	役職
代表理事	西山 直孝	大鵬薬品工業株式会社	顧問
理事	伊賀 立二	東京大学 日本病院薬剤師会	名誉教授 元会長
理事	小島 操子	聖隷クリストファー大学 日本がん看護学会	前学長 元理事長
理事	門田 守人	地方独立行政法人堺市立病院機構 一般社団法人日本医学会連合/日本医学会	理事長 会長
理事	上田 龍三	愛知医科大学医学部 腫瘍免疫寄附講座 名古屋市 病院局	教授 顧問
監事	高橋 嗣雄	公認会計士 新日本監査法人	元代表社員
顧問	杉村 隆	国立がん研究センター	名誉総長
顧問	小林 幸雄	大鵬薬品工業株式会社	特別相談役
顧問	田口 鐵男	大阪大学	名誉教授
顧問	白坂 哲彦	北里大学 北里大学生命科学研究所 徳島大学医学部	客員教授 客員教授

(2018年7月1日現在)

(敬称略)

公益財団法人小林がん学術振興会 選考委員名簿<公益目的事業1>

職名	氏名	所属	役職
選考委員長	上田 龍三	愛知医科大学医学部 腫瘍免疫寄附講座 名古屋市 病院局	教授 顧問
選考副委員長	今井 浩三	東京大学医科学研究所	客員教授
選考委員	今村 正之	関西電力病院 京都大学	学術顧問 名誉教授
選考委員	西條 長宏	医療法人社団友好会	副院長
選考委員	杉山 雄一	国立研究開発法人理化学研究所 バトンゾーン研究推進プログラム 杉山特別研究室	特別招聘研究員
選考委員	前原 喜彦	公立学校共済組合九州中央病院	病院長
選考委員	村上 善則	東京大学医科学研究所 東京大学医科学研究所 人癌病因遺伝子 分野	所長 教授
選考委員	門田 守人	地方独立行政法人堺市立病院機構 一般社団法人日本医学会連合/日本医学会	理事長 会長
選考委員	山本 雅之	東北大学大学院医学系研究科 医化学分野 東北メディカル・メガバンク機構	教授 機構長

(2018年5月2日現在)

(敬称略)

公益財団法人小林がん学術振興会 選考委員名簿<公益目的事業2>

職名	氏名	所属	役職
選考委員長	赤座 英之	東京大学大学院 情報学環・学際情報学府 総合癌研究国際戦略推進 寄付講座	特任教授
選考副委員長	佐治 重豊	岐阜大学	名誉教授
選考委員	今井 浩三	東京大学医科学研究所	客員教授
選考委員	今村 正之	関西電力病院 京都大学	学術顧問 名誉教授
選考委員	上田 龍三	愛知医科大学医学部 腫瘍免疫寄附講座 名古屋市 病院局	教授 顧問
選考委員	西條 長宏	医療法人社団友好会	副院長
選考委員	門田 守人	地方独立行政法人堺市立病院機構 一般社団法人日本医学会連合/日本医学会	理事長 会長

(2018年1月31日現在)

(敬称略)

公益財団法人小林がん学術振興会 選考委員名簿<公益目的事業 3-1>

職名	氏名	所属	役職
選考委員長	遠藤 一司	一般社団法人日本病院薬剤師会	専務理事
選考副委員長	折井 孝男	河北総合病院	薬剤部長
選考委員	山口 正和	国立研究開発法人国立がん研究センター 中央病院	薬剤部長
選考委員	濱 敏弘	公益財団法人がん研究会がん研有明病院	薬剤部長
選考委員	安原 真人	帝京大学薬学部	特任教授

(2018年6月8日現在)

(敬称略)

公益財団法人小林がん学術振興会 選考委員名簿<公益目的事業 3-2>

職名	氏名	所属	役職
選考委員長	小島 操子	聖隷クリストファー大学	前学長
選考委員	梅田 恵	昭和大学大学院保健医療学研究科	教授
選考委員	武田 祐子	慶應義塾大学看護医療学部	教授
選考委員	中村めぐみ	聖路加国際大学研究センター PCC 実践開発研究部	ナースマネージャー

(2018年5月15日現在)

(敬称略)



公益財団法人小林がん学術振興会 選考委員名簿<公益目的事業4>

職名	氏名	所属	役職
選考委員長	上田 龍三	愛知医科大学医学部 腫瘍免疫寄附講座 名古屋市 病院局	教授 顧問
選考副委員長	門田 守人	地方独立行政法人堺市立病院機構 一般社団法人日本医学会連合/日本医学会	理事長 会長
選考委員	今井 浩三	東京大学医科学研究所	客員教授
選考委員	今村 正之	関西電力病院 京都大学	学術顧問 名誉教授
選考委員	西條 長宏	医療法人社団友好会	副院長
選考委員	杉山 雄一	国立研究開発法人理化学研究所 バトンゾーン研究推進プログラム 杉山特別研究室	特別招聘研究員
選考委員	前原 喜彦	公立学校共済組合九州中央病院	病院長
選考委員	村上 善則	東京大学医科学研究所 東京大学医科学研究所 人癌病因遺伝子 分野	所長 教授
選考委員	山本 雅之	東北大学大学院医学系研究科 医化学分野 東北メディカル・メガバンク機構	教授 機構長

(2018年5月2日現在)  
(敬称略)

## <第13回>

# 公益財団法人 小林がん学術振興会 公益目的事業1 研究助成 応募要項

(応募の概要) 詳細は下記のURLをご覧ください。

当法人の研究助成は、がん薬物療法分野の研究者個人を対象に、以下のように行ないます。

### 1) がん薬物療法に関する革新的治療法に対する研究助成及び表彰 【小林がん学術賞】

金 額 : 1件 400万円 (基礎と臨床各1件、合計2件予定)  
年 齢 制 限 : なし  
研 究 対 象 : がんの薬物療法、創薬に関する研究

### 2) がん薬物療法に関する先駆的治療法に対する研究助成 【先駆的研究1】

金 額 : 1件 100万円 (基礎と臨床、合計8件)  
年 齢 制 限 : 50歳以下 (1968年4月1日以降生誕者対象)  
研 究 対 象 : がん薬物療法、創薬に関する研究

### 【先駆的研究2：特別萌芽的研究】

ユニークかつ萌芽的研究\*に対して助成する。

\* 独創的な発想、特に意外性のある着想に基づく芽生え期の研究

金 額 : 1件 100万円 (2件以内)

\* 1年後の研究結果報告及び2年目の研究計画書を審査し、評価が認められた場合は翌年も助成金(100万円)を支給する。

年 齢 制 限 : 40歳以下 (1978年4月1日以降生誕者対象)

研 究 対 象 : がんの薬物療法、創薬に関する研究

応募方法 : 応募申請はWEB登録システムです。

申請者は当法人ホームページ(<http://kficc.or.jp/>)にアクセスし、研究助成WEB登録システムに掲載している申請の流れに従ってWEB登録を実施して下さい。

応募期間 : 2018年11月1日～2019年2月8日

応募締切 : 2019年2月8日(金)17時(時間厳守)

WEB登録システムにおいて申請を応募締切の日時までに行なって下さい。

選考方法 : 選考委員会において選考し、理事会で決定

選考結果 : 2019年5月末頃、申請者宛に通知

助成総額 : 1,800万円

助成金の交付時期 : 2019年6月上旬

研究助成金贈呈式 : 2019年6月15日(土)

研究結果提出期限 : 2020年5月29日(金)

(申請書提出先および問い合わせ先)

公益財団法人 小林がん学術振興会 事務局

〒101-0047 東京都千代田区内神田 1-14-10 (PMO 内神田ビル)

TEL: 03-3293-2125 FAX: 03-3293-2231 URL: <http://kficc.or.jp/> E-mail: [info@kficc.or.jp](mailto:info@kficc.or.jp)

## <第4回>

# 公益財団法人 小林がん学術振興会 公益目的事業4 研究助成 応募要項

(応募の概要) 詳細は下記の URL をご覧ください。

当法人の研究助成は、がんに関する研究者個人を対象に、以下のように行ないます。

**がんの予防、診断（モニタリングも含む）、治療\*（薬物療法を除く外科療法、放射線療法など）に関する基礎的研究に対する助成**

\*薬物療法や創薬に関する研究は当法人の公益目的事業1に応募下さい。

金 額 : 1 件 100 万円 予防、診断、治療 (3 分野より合計 6 件)  
年 齢 制 限 : 50 歳以下 (1968 年 4 月 1 日以降生誕者対象)

応募方法 : 応募申請は WEB 登録システム です。

申請者は当法人ホームページ (<http://kficc.or.jp/>) にアクセスし、研究助成 WEB 登録システムに掲載している申請の流れに従って WEB 登録を実施して下さい。

応募期間 : 2018 年 11 月 1 日～2019 年 2 月 8 日

応募締切 : 2019 年 2 月 8 日 (金) 17 時

WEB 登録システムにおいて申請を応募締切の日時までに行ってください。

選考方法 : 選考委員会において選考し、理事会で決定

選考結果 : 2019 年 5 月末頃、申請者宛に通知

助成総額 : 600 万円

助成金の交付時期 : 2019 年 6 月上旬

研究助成金贈呈式 : 2019 年 6 月 15 日 (土)

研究結果提出期限 : 2020 年 5 月 29 日 (金)

(申請書提出先および問い合わせ先) 公益財団法人 小林がん学術振興会 事務局  
〒101-0047 東京都千代田区内神田 1-14-10 (PMO 内神田ビル)

TEL: 03-3293-2125 FAX: 03-3293-2231 URL: <http://kficc.or.jp/> E-mail: [info@kficc.or.jp](mailto:info@kficc.or.jp)

# 展望

*Promising Vistas in Cancer Research* No.12 2018

---

平成30年11月9日発行

発行者 〒101-0047 東京都千代田区内神田一丁目14番10号

公益財団法人 小林がん学術振興会

代表理事 西山 直孝

TEL: 03-3293-2125 FAX: 03-3293-2231

URL: <http://kficc.or.jp/>

印刷 三報社印刷株式会社

---